



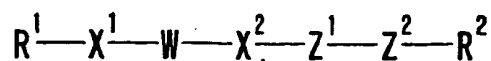
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

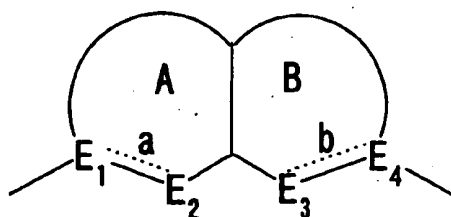
<p>(51) 国際特許分類7 C07D 217/06, 409/12, 409/14, 405/12, 407/12, 401/12, 309/14, A61K 31/4025, 31/381, 31/44, 31/352, 31/4709, 31/351, 31/661, 31/4725, A61P 31/18, C07F 9/655</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/68203  (43) 国際公開日 2000年11月16日(16.11.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02825  (22) 国際出願日 2000年4月28日(28.04.00)  (30) 優先権データ 特願平11/127724 1999年5月7日(07.05.99)  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 白石 充(SHIRAISHI, Mitsuru)[JP/JP] 〒661-0002 兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26 Hyogo, (JP) 馬場昌範(BABA, Masanori)[JP/JP] 〒891-0103 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54-19 Kagoshima, (JP) 瀬戸雅樹(SETO, Masaki)[JP/JP] 〒569-1142 大阪府高槻市宮田町1丁目7番1-202号 Osaka, (JP) 神崎直之(KANZAKI, Naoyuki)[JP/JP] 〒567-0867 大阪府茨木市大正町2番15-203 Osaka, (JP)</p>	<p>西村 紀(NISHIMURA, Osamu)[JP/JP] 〒305-0812 茨城県つくば市大字東平塚586番地2 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)  (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特 許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシ ア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: CYCLIC COMPOUNDS AND USES THEREOF (54)発明の名称 環状化合物およびその用途</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">R^1-X^1-W-X^2-Z^1-Z^2-R^2 \quad (1)</math> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(2)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds of general formula (1) or salts thereof, exhibiting preventive and therapeutic effects against HIV infections wherein R<sup>1</sup> is an optionally substituted five- or six-membered ring group; X<sup>1</sup> is a free valency or the like; W is a divalent group represented by, e.g., general formula (2) (wherein A and B are each an optionally substituted five- to seven-membered ring; E<sub>1</sub> and E<sub>4</sub> are each optionally substituted carbon or the like; E<sub>2</sub> and E<sub>3</sub> are each oxygen or the like; and a and b are each a single bond or a double bond); X<sup>2</sup> is a divalent group constituting a straight chain moiety; Z<sup>1</sup> is a divalent cyclic group or the like; Z<sup>2</sup> is a free valency or the like; and R<sup>2</sup> is optionally substituted amino or the like.</p>		

## (57)要約

H I V感染症の予防・治療効果を有する、式



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手などを示し、 $W$ は式



(式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子など、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ酸素原子などを示し、 $a$ および $b$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基などを示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する2価の基などを示し、 $Z^1$ は2価の環状基などを示し、 $Z^2$ は結合手などを示し、 $R^2$ は置換されてもよいアミノ基などを示す]で表される化合物またはその塩を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヲトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## 環状化合物およびその用途

## 5 技術分野

本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する新規環状化合物およびその用途に関する。

## 背景技術

- 10 近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。
- 15 HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を
- 20 果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待され、CCR5拮抗作用を有する新規アニリド誘導体を合成した例が、
- 25 PCT/JP98/05708 (WO99/32100)、特願平10-234388 (WO00/10965)、特願平10-363404 (PCT/JP99/07148) などの特許出願に記載されているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として商品化された例は未だ報告されていない。

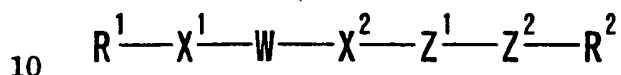
## 発明の開示

本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用に基づき、HIV感染症、特にAIDSの予防・治療薬として有用な新規二環性化合物を提供するものである。

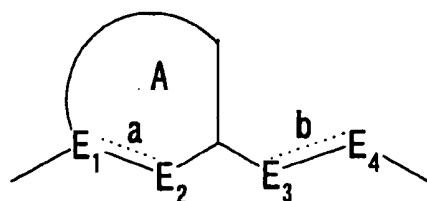
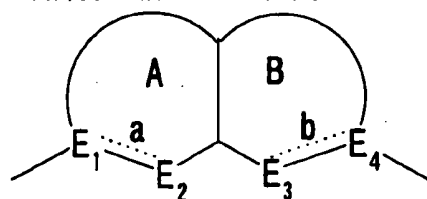
本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式(I)で表わされる化合物又はその塩(以下、化合物(I)と称することがある)が、CCR拮抗作用、特に優れたCCR5拮抗作用を示すなどの臨床上望ましい医薬効果を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

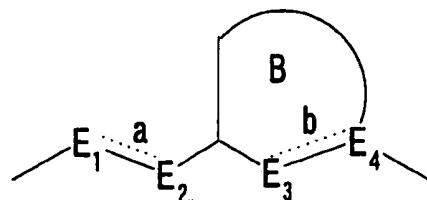
(1) 式(I)



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Wは式



または



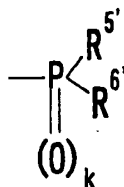
(式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表さ

15

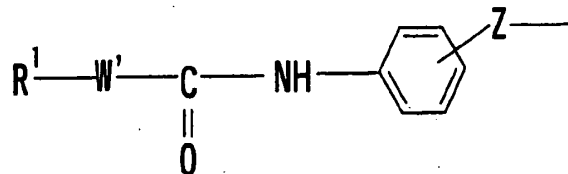


- れる2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されて
- 5 いてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、

(4) 式



- 10 (式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基;さらに好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基)を示し、 $R^{5'}$ および $R^{6'}$ は互
- 15 いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(5)置換されていてもよいアミノ基または(6)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物[但し、式  $R^1-X^1-W-X^2-Z^1-Z^2-$  で表される基が式



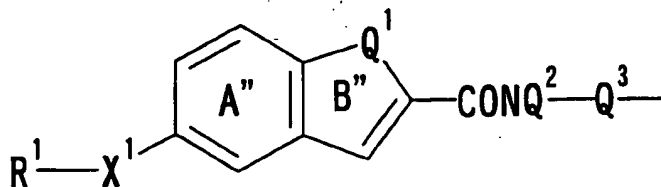
- 20 (式中、 $R^1$ は前記と同意義を示し、 $W'$ は式



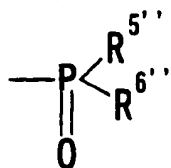
(式中、環 $A'$ は置換されていてもよい5~6員芳香環を示し、 $X$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子

を示し、環B'は置換されていてもよい5～7員環を示す)で表される二価の基を示し、Zは直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示す)で表される基を示すとき、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示し;式 R<sup>1</sup>-X<sup>1</sup>-W-X<sup>2</sup>-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-

5 で表される基が式



(式中、R<sup>1</sup>およびX<sup>1</sup>は前記と同意義を示し、環A''は置換されていてもよいベンゼン環を示し、Q¹は環B''が5～7員環を形成する二価の基を示し、Q²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Q³は結合手または二価の基を示す)で表される基を示すとき、R<sup>2</sup>は式



(式中、R<sup>5'</sup>およびR<sup>6'</sup>はそれぞれ置換されていてもよい水酸基を示し、R<sup>5'</sup>およびR<sup>6'</sup>は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基を示さない] またはその塩;

15 (2) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(3) R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランから水素原子1個を

20 除いて形成される基である前記(1)記載の化合物;

(4) R<sup>1</sup>が置換されていてもよいフェニルである前記(1)記載の化合物;

(5) X¹が結合手、-(CH₂)<sub>a'</sub>-[a'は1～4の整数を示す]、-(CH₂)<sub>b'</sub>-X³-[b'は0～3の整数を示し、X³は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、-CH

$=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ である前記(1)記載の化合物；

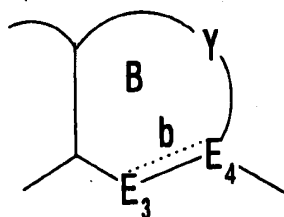
(6)  $\text{X}^1$ が結合手である前記(1)記載の化合物；

(7)  $\text{X}^1$ が $-(\text{CH}_2)_{b'}-\text{X}^3-$  [ $b'$ は0~3の整数を示し、 $\text{X}^3$ は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]である前記(1)記載の化合物；

(8) 環Aがそれぞれ置換されていてもよいフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピランまたはベンゼンである前記(1)記載の化合物；

(9) 環Aが置換されていてもよいベンゼンである前記(1)記載の化合物；

10 (10) 環Bが式



[式中、 $\text{E}_3$ は置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $\text{E}_4$ は置換されていてもよい炭素原子または窒素原子を示し、 $b$ は単結合または二重結合であることを示し、 $\text{Y}$ は $-\text{Y}'-(\text{CH}_2)_{m'}-$  ( $\text{Y}'$ は $-\text{S}(\text{O})_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ を示し、 $m'$ は0~2の整数を示す)、 $-\text{CH}=-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ を示す]で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5~7員環である前記(1)記載の化合物；

(11)  $\text{Y}$ が $-\text{Y}'-(\text{CH}_2)_2-$  [ $\text{Y}'$ は $-\text{S}(\text{O})_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ を示す]である前記(10)記載の化合物；

(12)  $\text{E}_3$ が置換されていてもよい炭素原子を示し、 $\text{E}_4$ が置換されていてもよい炭素原子を示し、 $b$ が二重結合であることを示す前記(1)記載の化合物；

(13)  $\text{X}^2$ が $-(\text{CH}_2)_{a'}-$  [ $a'$ は1~4の整数を示す]、 $-(\text{CH}_2)_{b'}-\text{X}^3-$  [ $b'$ は0~3の整数を示し、 $\text{X}^3$ は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ である前記(1)記載

載の化合物；

(14)  $X^2$ が $-CO-NH-$ である前記(1)記載の化合物；

(15)  $Z^1$ が(1)結合手または(2)それぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基である前記(1)記載の化合物；

(16)  $Z^1$ が(1)結合手または(2)それぞれ置換されていてもよいベンゼン、シクロヘキサンまたはピペリジンから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基である前記(1)記載の化合物；

(17)  $Z^1$ が置換されていてもよいフェニレンである前記(1)記載の化合物；

(18)  $Z^2$ が結合手または置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンである前記(1)記載の化合物；

(19)  $Z^2$ が $-Z'-(CH_2)_n-$  [ $Z'$ は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、 $n$ は0~2の整数を示す]で表される骨格を有し、任意のメチレン基に置換基を有していてもよい二価の基である前記(1)記載の化合物；

(20)  $Z^2$ が結合手またはメチレンである前記(1)記載の化合物；

(21)  $Z^1$ が6員の2価の環状基であり、 $Z^2$ の置換位置が $X^2$ のパラ位である前記(1)記載の化合物；

(22)  $R^2$ が(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基である前記(1)記載の化合物；

(23)  $R^2$ が置換されていてもよいアミノ基である前記(1)記載の化合物；

(24)  $R^2$ が置換されていてもよいアミジノ基または置換されていてもよいグアニジノ基である前記(1)記載の化合物；

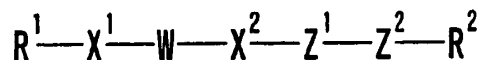
(25)  $N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミ$

- ノメチル] フェニル] -7- [2- (4-プロボキシフェニル) エトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、  
 N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (3-プロボキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-  
 5 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (2-プロボキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (4-  
 10 プロボキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (4-プロボキシエトキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒ  
 15 ドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [3- (4-プロボキシフェニル) プロボキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミドまたはそれらの塩；

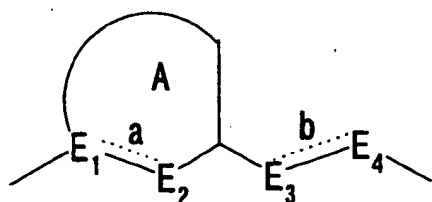
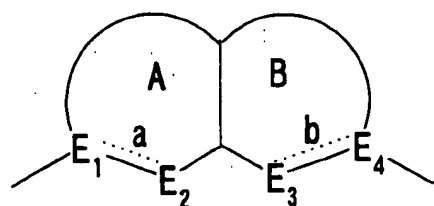
(26) 前記(25)記載の化合物またはそれらの塩のプロドラッグ；

(27) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物；

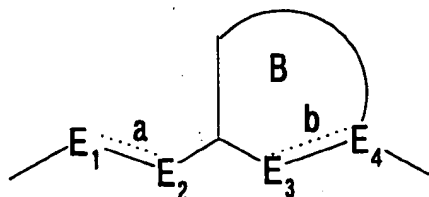
- 20 (28) 式



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Wは式

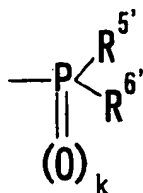


または



- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、
- 5 置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1)
- 10 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、

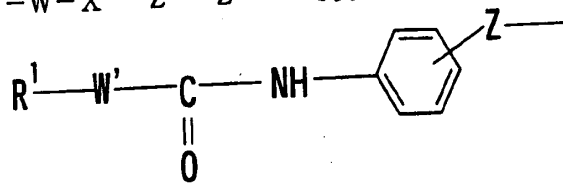
(4) 式



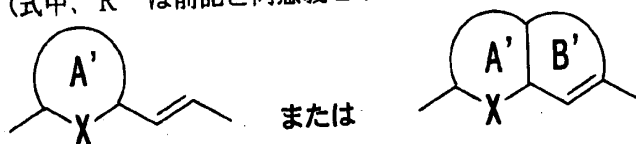
15

(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成し

- ていてもよく、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(5) 置換されていてもよいアミノ基または (6) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物 [但し、式  $R^1-X^1-W-X^2-Z^1-Z^2-$  で表される基が式



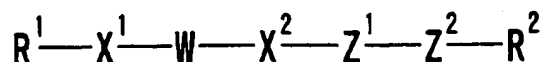
(式中、 $R^1$  は前記と同意義を示し、 $W'$  は式



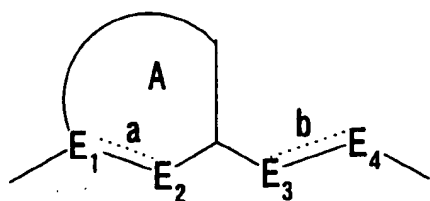
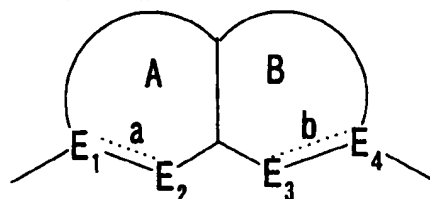
- 10 (式中、環  $A'$  は置換されていてもよい 5～6 員芳香環を示し、 $X$  は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環  $B'$  は置換されていてもよい 5～7 員環を示す) で表される二価の基を示し、 $Z$  は直鎖部分を構成する炭素原子数が 1 ないし 4 個である 2 価の基を示す) で表される基を示すとき、 $R^2$  は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示す] またはその塩を含有する CCR 拮抗(好ましくは CCR5 拮抗) のための医薬組成物;
- (29) HIV の感染症の予防・治療剤である前記 (28) 記載の組成物;
- (30) AIDS の予防・治療剤である前記 (28) 記載の組成物;
- (31) AIDS の病態進行抑制剤である前記 (28) 記載の組成物;
- 20 (32) さらにプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤を組み合わせる前記 (29) 記載の組成物;
- (33) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである前記 (32) 記載の組成物;
- 25 (34) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムブ

レナビルまたはネルフィナビルである前記(32)記載の組成物；

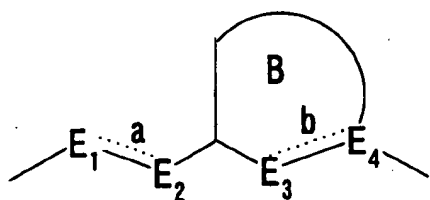
(35)式



- 〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または  
5 直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $W$ は式



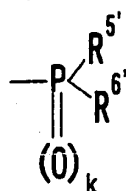
または



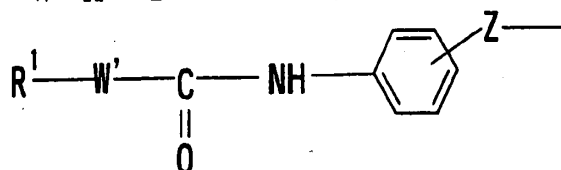
- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、  
10 置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$ および $b$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2  
価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖  
部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1)  
15 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されて  
いてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子  
または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオ  
キシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、



(4) 式



- (式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、  
5 置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $\text{R}^{5'}$ および $\text{R}^{6'}$ は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(5)置換されていてもよいアミノ基または(6)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物[但し、式  $\text{R}^1\text{-X}^1\text{-W-X}^2\text{-Z}^1\text{-Z}^2\text{-}$  で表される基が式



10

(式中、 $\text{R}^1$ は前記と同意義を示し、 $\text{W}'$ は式

- (式中、環 $\text{A}'$ は置換されていてもよい5～6員芳香環を示し、 $\text{X}$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子  
15 を示し、環 $\text{B}'$ は置換されていてもよい5～7員環を示す)で表される二価の基を示し、 $\text{Z}$ は直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示す)で表される基を示すとき、 $\text{R}^2$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示す]またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用;  
20 (36)前記(28)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCRの拮抗方法(好ましくはCCR5拮抗方法);

(37) CCR拮抗(好ましくはCCR5拮抗)のための医薬の製造のための前

記(28)記載の化合物またはその塩の使用;などに関する。

- 上記式(I)中、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シクロヘキサンジエンなどの5～6員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5～6員環」としては、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、6員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

- $R^1$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

$R^1$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

- $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチル、
- 5 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン
- (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され
- 10 ていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エス
- 15 テル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ
- (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ-
- 20  $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる。
- 25 該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されてい

- もよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、
- 15 (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；
  - 20 (2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1～2個のヘテロ原子を含有する飽和の5～6員複素環基など（好ましくはテトラヒドロピラニルなど）；などが挙げられる）；
  - 25 (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) ) などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど) 、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) ) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などの置換基が挙げられ、

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および(7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) 、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど) 、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど) 、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど) 、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど) 、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど; 好ましくはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ) 、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど) 、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) 、置換されていてもよい5

- ～6員の芳香族複素環〔例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。〕などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。
- 15  $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも
- (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；
- 20 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；
- 25 (3) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；
- (4) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）が挙げられる）などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる) ;

5 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、

上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフル

15  
20  
25

オロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニ



ル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- また、 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基（例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジ  
5 ン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの  
5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に  
結合手を有する環状アミノ基など）を形成していてもよい。該環状アミノ基は、  
置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩  
素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオ  
10 ール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミ  
ノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラ  
ヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロ  
ール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミ  
ド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカ  
15 ルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカ  
ルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキ  
シ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエ  
トキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ  
（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロ  
20 メトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ ア  
ルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、  
メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数として  
は、1～3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

- 25 (1) 水素、  
(2) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イ  
ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチ  
ル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デ  
シルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられ

る) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

- 5 (4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる) ;

- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメ  
10 チルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- (6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基 (例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタ  
15 ンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した

- (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシ  
20 クロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、  
25 ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロ

ボキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^1$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、

- (1) 水素、
- 10 (2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる) ;
- 15 (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低
- 20 級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる) ;
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;
- (6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)など
- 25 がカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級( $C_{1-6}$ )アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよ

- いアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5~6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリ

- ン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、
- 5 1～3個が好ましい。

- かかる $R^1$ の置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級( $C_{1-6}$ )アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンオキシ(例、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンチオ(例、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジオキシ(例、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジチオ(例、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ など)、オキシ低級( $C_{1-6}$ )アルキレンアミノ(例、 $-\text{O}-\text{C}$
- 15  $\text{H}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ など)、オキシ低級( $C_{1-6}$ )アルキレンチオ(例、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンアミノ(例、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジアミノ(例、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{N}$
- 20  $\text{H}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ など)、チア低級( $C_{1-6}$ )アルキレンア

ミノ (例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など)、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルケニレン (例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など)、低級 ( $C_{4-6}$ ) アルカジエニレン (例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など) などを形成していてもよい。

- 5 さらに、 $R^1$  の置換基 2 個が互いに結合して形成する 2 価の基は、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい 5～6 員環」の「5～6 員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基 (ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基など) を 1～3 個有していてもよい。
- 10

- $R^1$  で示される「置換されていてもよい 5～6 員環基」の「5～6 員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、メチル、エチル、 $t$ -ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ化されて
- 15
- 20 いてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 $t$ -ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン
- 25 (例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1～2 個の低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ホルミルまたは低級 ( $C_{2-4}$ ) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5～6 員の環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テト

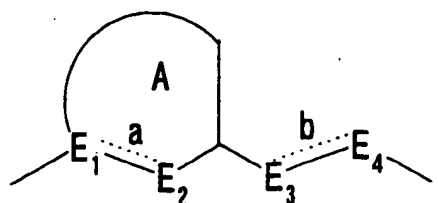
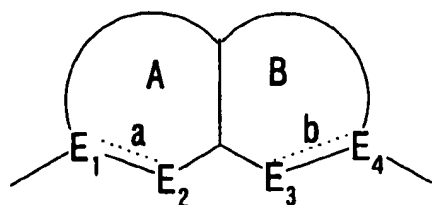
ラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

$X^1$ および $X^2$ で示される「直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基」としては、例えば、 $-(CH_2)_{a'}-[a'$ は1~4の整数(好ましくは1~2の整数)を示す]、 $-(CH_2)_{b'}-X^3-[b'$ は0~3の整数(好ましくは0~1の整数)を示し、 $X^3$ は置換されていてもよいイミノ基(例、低級( $C_{1-6}$ )低級アルキル、低級( $C_{3-7}$ )シクロアルキル、ホルミル、低級( $C_{2-7}$ )低級アルカノイル、低級( $C_{1-6}$ )低級アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例、 $-S(O)_m-$ ( $m$ は0~2の整数を示す)など)を示す]、  
 10  $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ などが挙げられる。これらの基がWと結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、 $X^1$ の場合、右側の結合手を介してWと結合するのが好ましく、 $X^2$ の場合、左側の結合手を介してWと結合するのが好ましい。

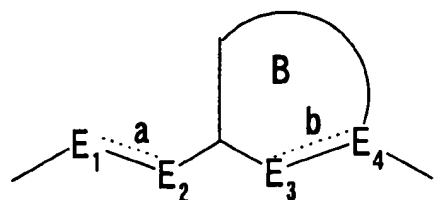
$X^1$ としては、結合手、 $-(CH_2)_{b'}-O-[b'$ は0、1または2の整数(好ましくは0~1の整数)を示す]、 $-C\equiv C-$ などが好ましく、結合手がさらに好ましい。

$X^2$ としては、 $-(CH_2)_{a'}-[a'$ は1~2の整数を示す]、 $-(CH_2)_{b'}-X^3-[b'$ は0~1の整数を示し、 $X^3$ は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、  
 20  $-CH=$   
 $CH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ などが好ましく、 $-CO-NH-$ がさらに好ましい。

上記式(I)中、Wで示される式

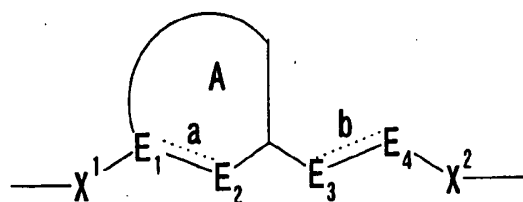
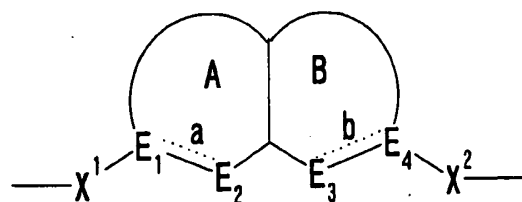


および

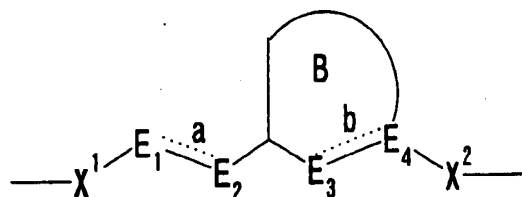


- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、
- 5 置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子（例、 $-S(O)_m-$ （ $m$ は0～2の整数を示す）など）または酸素原子を示し、 $a$ および $b$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す）で表される2価の基は、それぞれ





および



(式中の各記号は前記と同意義) のような様式で隣接する $X^1$ および $X^2$ と結合していることを示す。

- 上記式(I)中、Aで示される「置換されていてもよい5～7員環」の「5～7員環」としては、 $C_{5-7}$ シクロアルカン(例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)、 $C_{5-7}$ シクロアルケン(例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 $C_{5-6}$ シクロアルカジエン(例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等)などの5～7員(好ましくは5～6員)の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5～7員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等；などが挙げられる。
- 15 ここで「芳香族複素環」としては、5～6員の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-

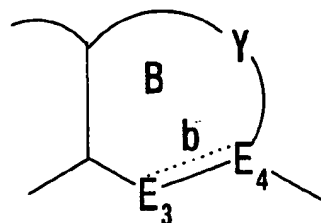
チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、  
 5 テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピン等の5~7員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

- 10 Aで示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」としては、5~6員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

- Aで示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかるAの置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 $E_1$ および $E_2$ で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

- 20 上記式(I)中、Bで示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」としては、例えば

式



- で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5~7員環などが挙げられる。  
 25

上記式中、Yで示される2価の基は、環Bが置換されていてもよい5~7員環

を形成する2価の基を示し、例えば、

(1)  $-(CH_2)_{a1}-O-(CH_2)_{a2}-$  ( $a1$  および  $a2$  は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $a1$  および  $a2$  との和は2以下である)、

$-O-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-O-$ 、

5 (2)  $-(CH_2)_{b1}-S(O)_m-(CH_2)_{b2}-$  ( $m$  は0~2の整数を示し、 $b1$  および  $b2$  は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $b1$  および  $b2$  との和は2以下である)、

$-S(O)_m-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-S(O)_m-$ 、

(3)  $-(CH_2)_{d1}-$  ( $d1$  は1, 2または3を示す)、 $-CH_2-(CH=CH)$

10  $-$ 、 $-(CH=CH)-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=$ 、

(4)  $-(CH_2)_{e1}-NH-(CH_2)_{e2}-$  ( $e1$  および  $e2$  は同一または異なって0, 1または2を示す。但し、 $e1$  および  $e2$  との和は2以下である)、 $-NH-(CH=CH)-$ 、 $-(CH=CH)-NH-$ 、 $-(CH_2)_{e6}-(N=CH)-(CH_2)_{e7}-$ 、 $-(CH_2)_{e7}-(CH=N)-(CH_2)_{e6}-$  ( $e6$  および  $e7$  はいずれか

15 が0を示し、他方は0または1を示す)、 $-(CH_2)_{e8}-(N=N)-(CH_2)_{e9}-$  ( $e8$  および  $e9$  はいずれかが0を示し、他方は0または1を示す) などが挙げられる。具体的には、例えば、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH=CH-$ 、 $-S(O)_m-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH_2-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH_2-CH_2-$  ( $m$  は0~

20 2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH=CH-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-N=N-$  (それぞれ、環Aを起点とした結合を示す) などの2価の基が挙げられる。

25 また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級 ( $C_{1-3}$ ) アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。さらに、該2価の基としては、 $-O-C(O)-$  (環

Aを起点とした結合を示す) などのようなものでもよい。かかる2価の基の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個) 同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

- Yで示される2価の基としては、環Aを起点として $-Y'-(CH_2)_{m'}-$  (Y'  
 5 'は $-S(O)_m-$  (mは0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$   
 $-$ を示し、 $m'$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-(CH_2)_{m'}-Y'-(Y'$ は $-S(O)_m-$  (mは0~2の整数を示す)、  
 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $m'$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=N-$ などの基が好ましく、なかでも環Aを起点として $-Y'-(CH_2)_{m'}-$   
 10 (Y'は $-S(O)_m-$  (mは0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $m'$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-N=CH-$ などの基が好ましく、とりわけ環Aを起点として $-Y'-(CH_2)_2-$   
 (Y'は $-S(O)_m-$  (mは0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ ) などの基(環Bは7員環を示す) が好ましい。

- 15 Bで示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。また、かかるBの置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個) 同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、 $E_3$ の  
 20 位置は無置換であることが好ましい。

上記式(I)中、 $E_3$ および $E_4$ がそれぞれ置換されていてもよい炭素原子(好ましくは無置換の炭素原子)であり、bが二重結合である化合物が好ましい。

- 上記式(I)中、 $Z^1$ で示される「2価の環状基」としては、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」と同様なものから水素原子  
 25 2個を除いて形成される基などが挙げられ、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピランなどから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく、とりわけベンゼン、シクロヘキサン、ピペリジン(好ましくはベンゼン) から水素原子2個を除いて形成さ

れる2価の環状基が好ましく用いられる。

$Z^1$ で示される「2価の環状基」は、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基を有していてもよいが、 $X^2$ および $Z^2$ 以外の置換基を有していないことが好ましく、また、 $Z^1$ が6員の2価の環状基（好ましくはフェニレン）であるとき、 $Z^2$ の置換位置は $X^2$ のパラ位であることが好ましい。

上記式(I)中、 $Z^2$ で示される「直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基」は、置換基を有していてもよい炭素数1ないし4の炭化水素鎖を有する2価の基（例、 $C_{1-4}$ アルキレン、 $C_{2-4}$ アルケニレンなど、好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキレン、さらに好ましくはメチレン）などが挙げられる。

$Z^2$ で示される2価の基としては、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の鎖であればいずれでもよく、例えば $-(CH_2)_{k_1}-$  ( $k_1$ は1～4の整数)で表されるアルキレン鎖、 $-(CH_2)_{k_2}-(CH=CH)-(CH_2)_{k_3}-$  ( $k_2$ および $k_3$ は同一または異なって0、1または2を示す。但し、 $k_2$ と $k_3$ との和は2以下である)で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。

$X^1$ 、 $X^2$ および $Z^2$ で示される2価の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）、ホルミル、低級 ( $C_{2-7}$ ) アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1～6の低級アルキル（好ましくは、 $C_{1-3}$ アルキル）、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$  [式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は互いに結合して5～

7員環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。

上記式中、 $R^7$  および  $R^8$  で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3～7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1～6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1～3の低級アルキルが挙げられる。 $R^7$  および  $R^8$  としては、同一であっても異なっているてもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^7$  および  $R^8$  は互いに結合して5～7員環を形成する場合、 $R^7$  と  $R^8$  とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  で表される直鎖状の  $C_{2-4}$  アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシ基のエステル化されたカルボキシ基としては、カルボキシ基と炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

$Z^2$  で示される2価の基としては、置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレン、なかでも  $C_{1-3}$  アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレンが好ましい。

さらに、 $Z^2$  で示される2価の基としては、ベンゼン環を起点として  $-Z'-(CH_2)_n-$  または  $-(CH_2)_n-Z'-$  ( $Z'$  は  $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-CH_2-$  を示し、 $n$  は0～2の整数を示し、各メチレン基は1～2個の同一または異なった置換基を有していてもよい) で表される基、なかでも、ベンゼン環を起点として  $-Z'-(CH_2)_n-$  ( $Z'$  は  $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$  または  $-CH_2-$  を示し、 $n$  は0～2の整数(好ましくは、 $n$  は0を示す)を

示し、各メチレン基は1～2個の同一または異なった置換基を有していてもよい）で表される基、とりわけ、メチレンが好ましい。

- 上記式 (I) 中、 $R^2$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」として
- 5 は、1～2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+R_3$ 、 $-N^+R_2R'$  および  $-N^+RR'R''$  ( $R$ 、 $R'$  および  $R''$  はそれぞれ異なって、水素または置換基を示す) のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アン
- 10 モニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン (例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  など) などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リ
- 15 ンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  などが好ましい。

該アミノ基の置換基としては、

- 20 (1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる) ;
- 25 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの  $C_{3-8}$  シクロアルキルなどが挙げられる) ;
- (2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロ

- フラン、テトラヒドロチオフエン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン 1-オキシド、ピペリジンなど（好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど）を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位（好ましくは、4位）が好ましい；
- 5      (2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン（例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど）、テトラヒドロナフタレン（例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど）など（好ましくは、インダンなど）を形成していてもよく；
- 10     (2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプチル、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクチル、ビスクロ〔3. 2. 1〕オクチル、ビスクロ〔3. 2. 2〕ノニルなど（好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプチルなど）の架橋環式炭化水素
- 15     残基を形成していてもよい；
- (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2-6</sub>)アルケニルなどが挙げられる）；
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、
- 20     2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；
- (5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；
- (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2~4のア
- 25     ルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1~4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、炭素数1~4のアルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、炭素数7~10のアラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニルなど）などが挙げられる）；



- (7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなど）；
- (8) 置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；好ましくは、5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、
- 15 テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など）などの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの5～7員の環状アミノを形成していてもよい。
- 20 上記した(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および(8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、
- 25 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 $C_{1-4}$ アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルな

- ど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキル
- 5 アミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_{1-4}$ )アル
- 10 コキシカルボニル、低級( $C_{7-10}$ )アラルキルオキシカルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、フェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。
- 15 上記式(I)中、 $R^2$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは
- (1) ハロゲン、シアノ、水酸基または $C_{3-7}$ シクロアルキルを1~3個有していてもよい直鎖または分枝状の低級( $C_{1-6}$ )アルキル;
- (2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキルまたはフェ
- 20 ニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキルを1~3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい $C_{5-8}$ シクロアルキル(例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニ
- 25 ル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど);
- (3) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルコキシを1~3個有していてもよいフェニル-低級( $C_{1-4}$ )アルキル;

(4) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを1~3個有していてもよいフェニル; および

- (5) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、フェニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シアノまたは水酸基を1~3個有していてもよい5~6員の芳香族複素環基 (例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどから水素原子1個を除いて形成される基) から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいアミノ基
- 10 である。

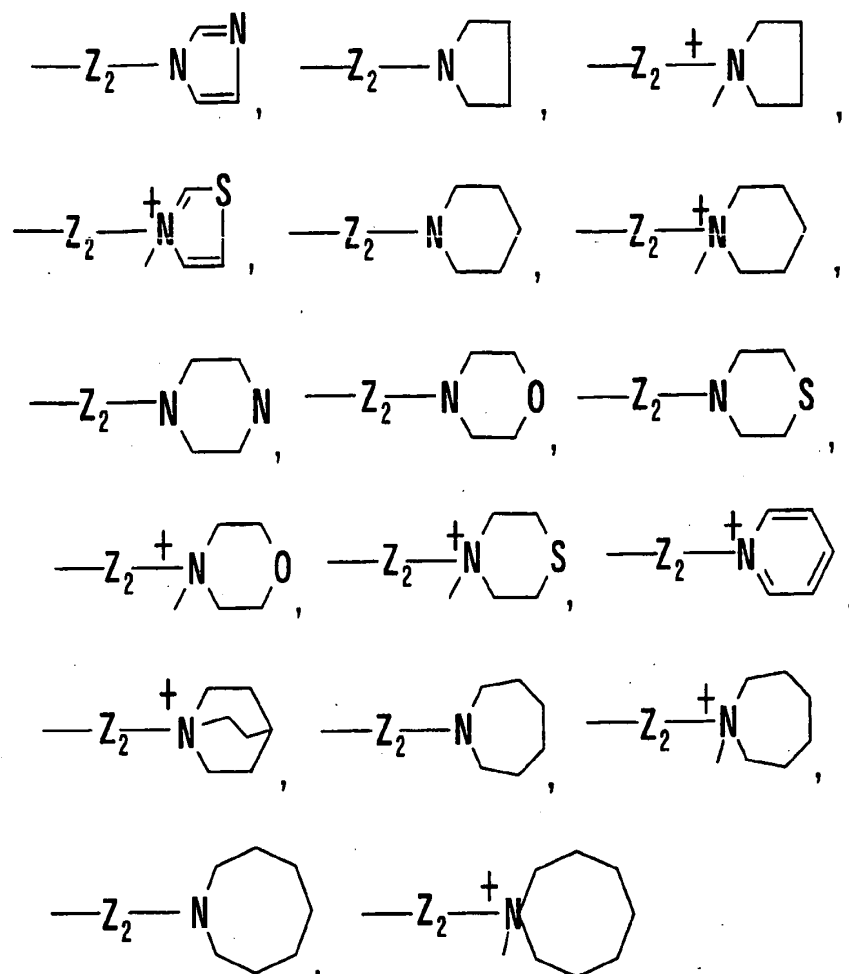
- 上記式 (I) 中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有していてもよい5~6員の芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、
- 15 20 チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン (アゾカン) などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有していてもよい5~8員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビスシクロ [2. 2. 2] オクタン (キヌクリジン) など (好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するピペリジンなど) の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビスシクロ [2.

2. 2] オクタン（好ましくは、6員環）が好ましい。

- 該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている場合、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$ など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$ などが好ましい。

該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介して $Z^2$ で示される二価の基に結合していてもよく、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、



などのように環構成窒素原子上で結合するのが好ましい。

- 該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、
- 5 置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ
- 10

- C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど)、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、ホルミル、低級(C<sub>2-4</sub>)アルカノイル、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基(例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。

- 該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル」、「置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル」、「置換されていてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、低級(C<sub>3-10</sub>)シクロアルキル、低級(C<sub>3-10</sub>)シクロアルケニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>

アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、  
 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～  
 6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキ  
 シル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  
 5 C<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど)、低級(C<sub>1-4</sub>  
 -4)アルコキシカルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が  
 好ましい。

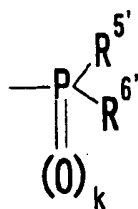
上記式(I)中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸  
 素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化  
 10 されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換  
 基としては、(1)ハロゲン、(2)シアノ、(3)水酸基、(4)カルボキシル  
 基、(5)低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、(6)ハロゲン、水酸基  
 または低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシで置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、  
 (7)ハロゲン、水酸基または低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシで置換されていてもよ  
 15 い低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(8)ハロゲン、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、水酸基、  
 低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシまたはC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで置換されていてもよ  
 いフェニル、(9)ハロゲン、低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、水酸基、低級(C<sub>1-4</sub>)  
 アルコキシまたはC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたは  
 20 ジフェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(10)フラン、チオフエン、ピロール、  
 ピリジンなどの5～6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基  
 などが好ましい。

上記式(I)中、R<sup>2</sup>で示される「硫黄原子を介して結合する基」としては、式  
 -S(O)<sub>m</sub>-R<sup>S</sup>(式中、mは0～2の整数を示し、R<sup>S</sup>は置換基を示す)で表  
 25 される基が挙げられる。上記式中、R<sup>S</sup>で示される置換基としては、例えば

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イ  
 ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチ  
 ル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デ  
 シルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルなどが挙げられ  
 る)；

- (2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる) ;
- (3) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$  アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;
- (4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラルキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、
- 10 ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、
- 15 エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリ
- 20 フルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

上記式 (I) 中、 $R^2$  で示される「式



- 25 (式中、 $k$  は 0 または 1 を示し、 $k$  が 0 の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、



置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基；さらに好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基）を示し、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基を形成していてもよい）で表される基」において、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  で示される置換されていてもよい炭化水素基における「炭化水素基」としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

15 (3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルキニルなどが挙げられる）；

25 (6) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などが挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいア

- ルキニル、(6) 置換されていてもよいアラルキル、および(7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

- 15  $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級( $C_{1-6}$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

- 25 (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメ

チルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアラルキル (例えば、フェニル- $C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2～4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1～4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

- 10 上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
- 15 ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカル
- 20 ボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$
- 25 アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、上記式中、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基 (好ましくは、5～7員環) を形成していてもよい。かかる環状基は、置

換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

- 15 上記式 (I) 中、隣原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、  
20 p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ などが好ましい。

$R^{5'}$  および  $R^{6'}$  で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

- (1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロ

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる) ;

- (3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{2-6}$ )アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

- (5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などを1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

- 15 上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル

など)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

$R^2$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記した $R^2$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる

$R^2$ としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、 $R^2$ としては、置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基などがさらに好ましい。また、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基であってもよい。

$R^2$ としては、式 $-NRR''$ または $-N^+RR'R''$ で表される基(式中、 $R$ 、 $R'$ および $R''$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基)または置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基を示す)がさらに好ましい。

上記式中、 $R$ 、 $R'$ および $R''$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど)」および「置換されていてもよい脂環式複素環基(例、置換されていてもよい5~6員の非芳香族複素環など)」と同様なものが挙げられる。

なかでも、 $R$ および $R'$ としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど)が好ましく、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチ

ル基がとりわけ好ましい。

R”としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基（好ましくは、置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基；さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル）または置換されていてもよい脂環式複素環基（好ましくは、

- 5 置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基（好ましくは6員環基）；さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル；とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル）が好ましい。

式(I)で表される化合物としては、以下に示す化合物が好ましい。

- 10 N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[2-(4-プロポキシフェニル)エトキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[(3-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-  
15 2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[(2-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]  
20 フェニル]-7-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
25 N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[[4-(プロポキシメチル)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；  
N-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキ

サミド；

N- [4- [ (2-イミダゾリン-2-イル) メチル] フェニル] -7- (4-メチルフェニル) -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド；

- 5 N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (4-プロポキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；

- N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [ (4-プロポキシエトキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；

- 10 N- [4- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7- [3- (4-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド；など

- 本発明の式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリ
- 15 メチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、
- 20 フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の式 (I) で



表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の式 (I) で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、式 (I) で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、(S) 体、(R) 体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。

本発明で用いられる式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」

第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

また、化合物(I)は同位元素(例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ など)などで標識されていてもよい。

- 5 本発明の式(I)で表される化合物またはその塩(以下、略して式(I)で表される化合物という場合、その塩および式(I)で表される化合物およびその塩を含むものとする)は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。
- 10 非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられるが、  
特に、膣坐剤はHIV感染症の予防のために有用である。
- 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液
- 15 状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステア
- 20 リン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロス
- 25 カルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステ

ロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、他のH I Vの感染症の予防・治療剤（特に、A I D Sの予防・治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、H I Vの感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあ

るいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど) なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、他の HIV の感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、  
 5 ジダノシン (didanosine)、ザルシタピン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、  
 スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、  
 アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシ  
 ル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン  
 (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、  
 10 ロビリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) な  
 どの非核酸系逆転写酵素阻害剤 (イムノカル (immunocal)、オルチプラズ  
 (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む)；サキナビル  
 (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネル  
 フィナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パリナビル (palinavir)、  
 15 ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン  
 (didanosine)、ザルシタピン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、ス  
 タブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネ  
 ビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、プロテ  
 20 アーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、  
 インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法を以下に示す。

式 (I) で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。  
 例えば下記の方法にしたがって製造できる。また、式 (I) で表される化合物また  
 25 はその塩は特開平 8-73476 号公報に記載の方法またはそれに準じた方法に  
 よって製造できる。

下記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、化合物  
 (I) と同様な塩を形成していてもよい。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキ

シル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル  
5 カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンゾオキシカルボニルなど）、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられ  
10 る。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

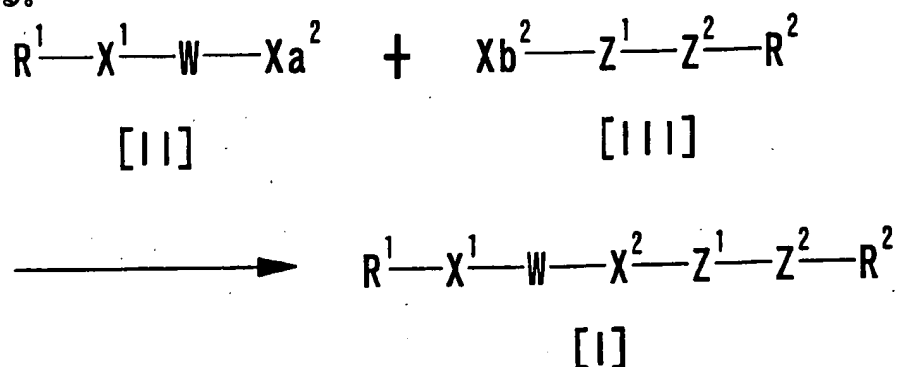
ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの  
20 置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法（例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミスト

リー (J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社) に記載の方法) が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

5 [A法]

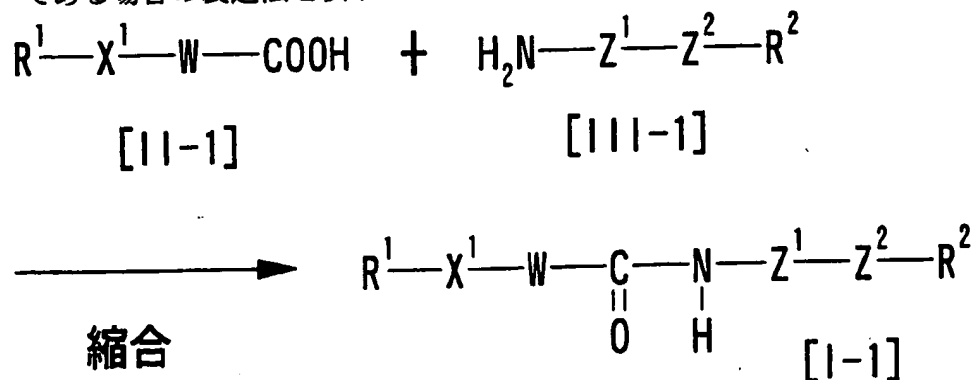
化合物(I)またはその塩は、以下に示す反応に従って、化合物[II]またはその塩と化合物[III]またはその塩とを反応させることにより、製造することができる。



- 10 [式中、Xa<sup>2</sup>は化合物[III]またはその塩の置換基Xb<sup>2</sup>と反応して、X<sup>2</sup>を形成する基(例、カルボキシル基など)を示し、Xb<sup>2</sup>は化合物[II]またはその塩の置換基Xa<sup>2</sup>と反応して、X<sup>2</sup>を形成する基(例、アミノ基など)を示し、その他の記号は、前記と同意義を有する。]

Xa<sup>2</sup>がカルボキシル基であり、Xb<sup>2</sup>がアミノ基であり、X<sup>2</sup>が-CO-NH

- 15 -である場合の製造法を以下に示す。

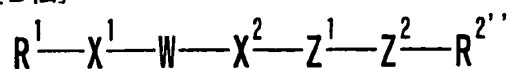


[式中の各記号は、前記と同意義を有する]

本法ではカルボン酸誘導体 [II-1] をアミン誘導体 [III-1] と反応させることにより化合物 [I-1] を製造する。

- [II-1] と [III-1] の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年; F. M. Finn 及び K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976年; 泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善(株)、1985年などに記載された方法、例えば、
- 5 アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル (DEPC) を用いる方法等があげられる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約-20℃～約50℃、好ましくは約-10℃～約30℃である。反応時間は約1～約100時間、好ましくは約2～約40時間である。このようにして得られる化合物 [I-1] は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。
- 10  
15  
20

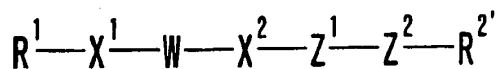
[B法]



[I-2]

①アンモニウム化  
②三級アミノ化

③還元的アミノ化  
あるいは④酸化



[I']

① 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2''}$  が例えば第3級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより4級化された化合物 [I'] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキル（例、ハ  
5 ロゲン化低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなど）またはハロゲン化アラルキル（例、ハロゲン化低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル-フェニルなど）は化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から5モル用いる。本反応は、不活性溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒  
10 の中で行うことができる。反応温度は、約10℃ないし約160℃の温度範囲で、好ましくは約20℃ないし約120℃である。反応時間は約1時間ないし約100時間、好ましくは約2時間ないし約40時間である。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

② 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2''}$  が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより、3級化された化合物 [I'] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から2モル用いる。この反応は、必要に応じ、等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイ  
15 ソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

本三級アミノ化反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロ  
25 パノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし180℃の温度範

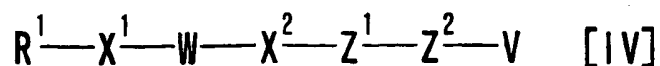


囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

- ③ 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2''}$  が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反応させることにより、3級化された化合物 [I'] を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

- ④ 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2''}$  が例えばスルフィド残基、第3級アミン残基である場合、化合物 [I-2] をm-クロロ過安息香酸、過安息香酸、パラニトロ過安息香酸、マグネシウム・モノパーオキシフタレート、過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウムなどの酸化剤と反応させることによって、スルフィニル基、スルホニル基、アミノオキシド基を有する化合物 [I'] を製造することができる。この酸化反応は、使用する酸化剤により反応条件を変えることが望ましく、例えばm-クロロ過安息香酸を用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチルなど、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。酸化剤は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から3モル等量用いる。反応は、通常-約25℃から約80℃（好ましくは-25℃から25℃）の温度範囲で、約1時間から約40時間行われる。

[C法]



①アンモニウム化

②ホスホニウム化

あるいは③置換反応



化合物 [IV] における V は、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素など）、スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など）を示し、

5. 他の記号は前記と同意義を示す。

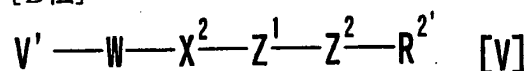
① 化合物 [IV] と第 3 級アミンを反応させることにより、4 級化された化合物 [I'] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第 3 級アミンは、化合物 [IV] 1 モルに対して約 1 から 3 モル用いる。本反応は約 10℃ ないし約 120℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

② 化合物 [IV] と第 3 級ホスフィンとを反応させることにより、4 級化された化合物 [I'] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。第 3 級ホスフィン、化合物 [IV] 1 モルに対して約 1 から 2 モル用いる。本反応は約 20℃ ないし約 150℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 50 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

③ 化合物 [IV] と第 1 級ないし第 2 級アミン化合物またはチオール化合物とを反応させることにより、第 2 級ないし第 3 級アミノ基またはチオ基を有する化合物 [I'] を製造することができる。第 1 級ないし第 2 級アミン化合物またはチオール化合物は、化合物 [IV] 1 モルに対して、通常約 1 から 3 モル用いる。この

- 反応は、必要に応じ等量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換
- 5 反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、
- 10 ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約-10℃ないし約180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

[D法]



①Pd触媒による縮合反応  
(Suzuki 反応など)



②エーテル化反応  
(Mitsunobu 反応など)

あるいは

③ビニル化反応  
(Wittig 反応など)

15

- ①化合物 [V] [式中、V' はハロゲン原子 (臭素、ヨウ素等)、スルホニルオキシ基 (トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等) を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Suzuki 反応 [アリールボウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応; A. Suzuki ら, Synth. Commun. 1981, 11, 513] に
- 20 付し、X<sup>1</sup>が結合手を示し、R<sup>1'</sup>が5~6員環芳香族基を示す化合物 [I''] を製造することができる。アリールボウ酸は、化合物 [V] 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いることにより、化合物 [I''] を得ることができる。

また、化合物 [V] を例えばパラジウム触媒〔ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等〕の存在下、アリールアセチレン化合物との交叉縮合反応(K. S. Y. Lau ら, J. Org. Chem., 1981, 46, 2280; J. W. Tilley, S. Zawoisky ら, J. Org. Chem., 1988, 53, 386) に付し、X<sup>1</sup>が-C≡C-を示し、アセチレン結合を有する化合物 [I''] を製造することができる。アリールアセチレン化合物は、化合物 [V] 1 モルに対して、通常、約等量ないし 2 倍モル用いることにより、化合物 [I''] を得ることができる。

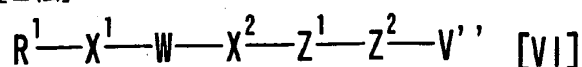
②化合物 [V] [式中、V' は水酸基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Mitsunobu 反応〔縮合剤として、例えばトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルを用いたエーテル化反応; O. Mitsunobu ら, Synthesis., 1981, 1) に付し、エーテル結合を有する化合物 [I''] を製造することができる。対応するアルコール化合物またはフェノール化合物は、化合物 [V] 1 モルに対して、約等量ないし 3 倍モル用いることにより、化合物 [I''] を得ることができる。

また、エーテル結合を有する化合物 [I''] は、化合物 [V] とハライド (塩化、臭化、ヨウ化等) 化合物、トシレート化合物、メシレート化合物などの反応性化合物とのエーテル化反応によっても、製造することができる。該反応性化合物は、化合物 [V] 1 モルに対して、通常、約等量ないし 2 倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本反応は、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 -10℃ ないし 180℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は好ま

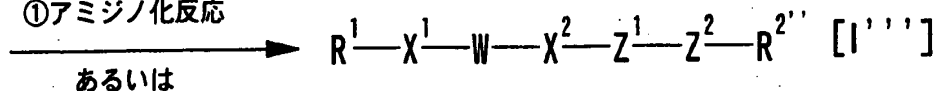
しくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

- ③化合物 [V] [式中、V' は置換されていてもよいカルボニル基またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル残基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] を例えば Wittig 反応 [A. Maercker, Org. React., 14, 270 (1965)] や Wittig-Horner-Emmons 反応 [J. Boutagy, R. Thomas, Chem. Rev., 74, 87 (1974)] に付し、ビニル結合を有する化合物 [I'] を製造することができる。対応するカルボニル化合物またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル化合物は、化合物 [V] 1 モルに対して、約等量ないし 1.5 倍モル用いる。

[E 法]



①アミノ化反応



- ②グアニジノ化反応

- ①まず、化合物 [VI] [式中、V'' はシアノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。] とメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールとを、塩酸等の酸の存在下に反応させてイミデート化合物を得る。本反応は、通常、過剰量の上記アルコールを用いて行われ、約 -10℃ ないし 50℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は、不活性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。

- 次いで、得られたイミデート化合物を第 1 級ないし第 2 級アミン化合物との置換反応に付し、アミジン化合物 [I'''] を製造することができる。第 1 級ないし第 2 級アミン化合物は、イミデート化合物 1 モルに対して、通常、約 1 ないし 5 モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶

媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

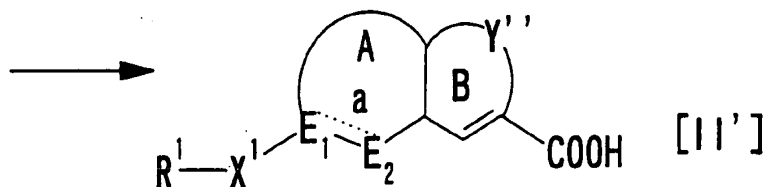
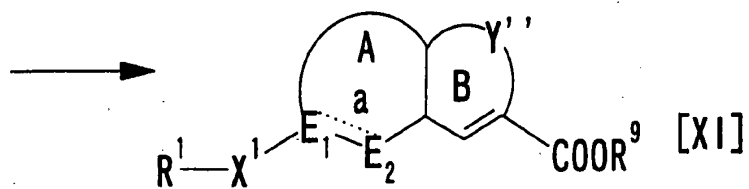
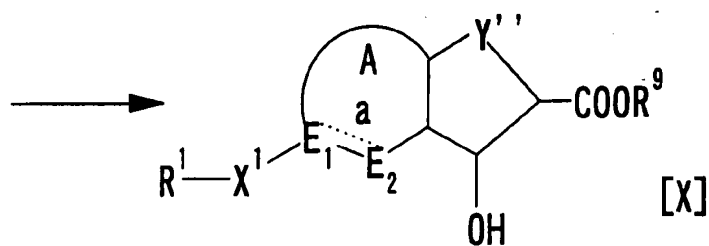
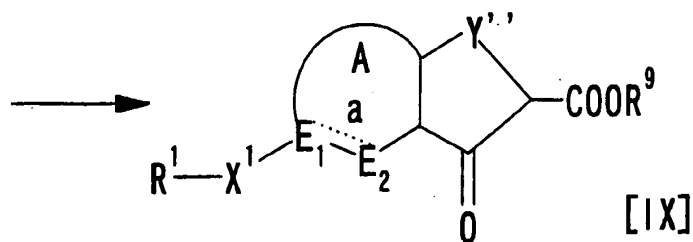
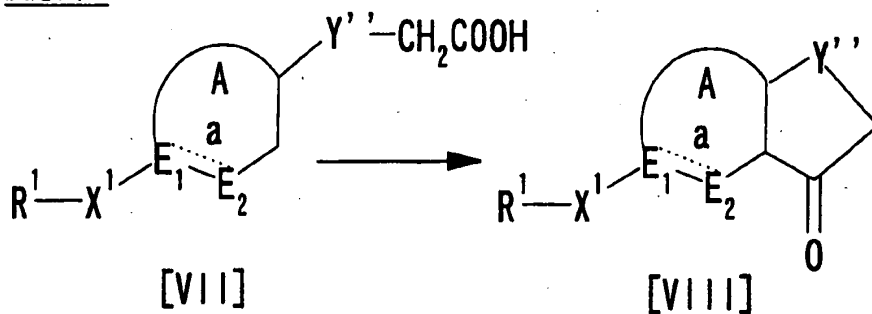
②化合物 [VI] [式中、V' はアミノ基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]  
10 をS-アルキル（例えばメチル、エチル等）-イソチオウレア化合物との置換反応に付し、グアニジン化合物 [I''] を製造することができる。S-アルキル-イソチオウレア化合物は、化合物 [VI] 1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、  
15 ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホ  
20 キシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

25 このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

出発物質として用いる化合物 [II-1] は、公知の方法（例えば、特開平8-73476号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法により製造すること

ができ、例えば反応式 I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 I



[式中、R<sup>9</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル基を、Y''は環Bが5ないし7員環を形成する、

不飽和結合を含まない2価の基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。]

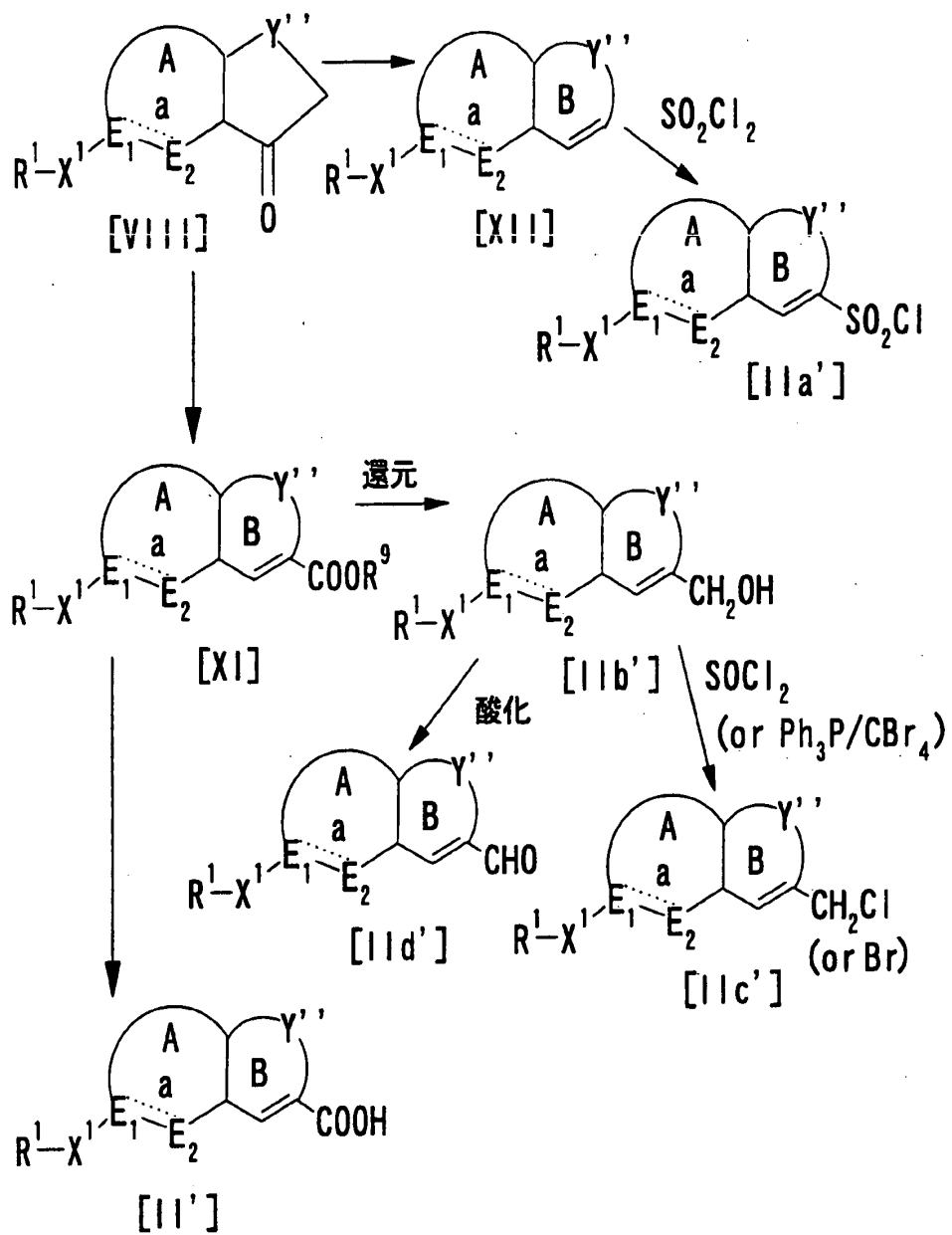
- 本法では、まず式 [VII] で表される化合物をポリリン酸と共に加熱するか、あるいは化合物 [VII] を塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンまたは五塩化リン等で酸クロリドとして後、通常のフリーデル・クラフツ (Friedel · Crafts) 反応により環化して化合物 [VIII] を製造する。ついで化合物 [VIII] を塩基の存在下、炭酸エステルと反応させケトエステル [IX] を製造する。化合物 [IX] は、接触水素添加または水素化ホウ素ナトリウム等による還元反応により化合物 [X] とする。化合物 [X] は常法により脱水反応に付して不飽和カルボン酸エステル [XI] を製造することができ、ついでエステル加水分解反応に付して、不飽和カルボン酸 [II'] を製造することができる。

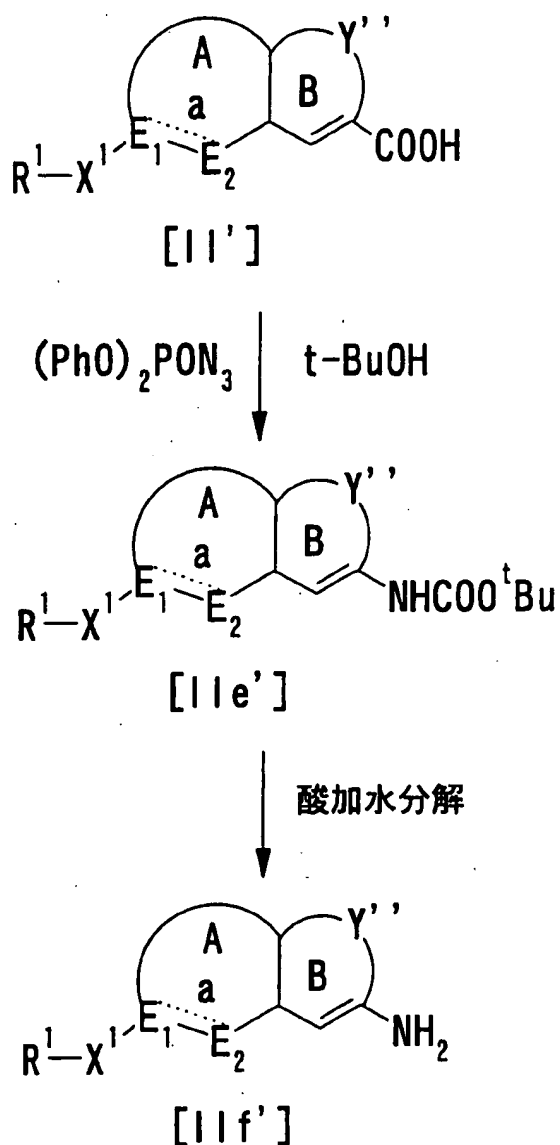
- 出発物質として用いる化合物 [II] において、 $Xa^2$  がカルボキシル基でない化合物 (例えば、 $Xa^2$  がクロロスルホニル基、ヒドロキシメチル基、ハロ (クロロまたはブロモ) メチル基、ホルミル基、アセトアミド基などである化合物 [II]) は、例えば、反応式 I I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

#### 反応式 I I



67





[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

塩化スルホニル化合物 [II'a] は、式 [VIII] で表される化合物を常法により還元（水素化ホウ素ナトリウムまたは接触水素添加等による還元）、次いで脱水反応に付して化合物 [XII] を製造し、塩化スルフリルとの反応に付して製造することができる。

ヒドロキシメチル化合物 [II'b] は、式 [XI] で表されるエステル化合物を常法により還元（水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) 等による還元）に付して製造することができる。得られたヒドロキシメチル化合物 [II'b]

を塩化チオニル等によるクロル化反応あるいはトリフェニルホスフィン  
 一四臭化炭素等によるブロム化反応に付して、ハロメチル化合物 [II'c]  
 を製造することができる。

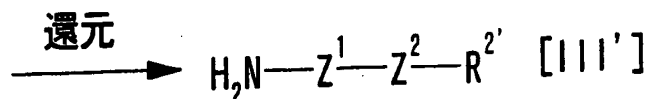
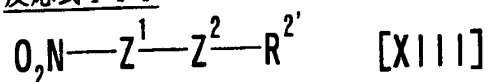
また、ヒドロキシメチル化合物 [II'b] を、活性二酸化マンガン等  
 5 による酸化反応に付して、ホルミル化合物 [II'd] を製造することができ  
 る。

さらに、アミン化合物 [II'f] は、式 [II'] で表されるカルボン酸化  
 化合物を、常法により、例えばジフェニルリン酸アミド (DPPA) -*t*-ブタノ  
 ールによる転位反応に付し、ウレタン化合物 [II'e] を製造し、次いで  
 10 酸加水分解反応に付して製造することができる。

このようにして得られた化合物 [II'a]、[II'b]、[II'c]、[II'd]、  
 [II'e] あるいは [II'f] と式 [III] で表される化合物とを、前記のア  
 ミド化反応、三級アミノ化反応、還元的アミノ化反応、ビニル化反応、  
 エーテル化反応、アルキル (アラルキル) 化反応等の各種反応に付すこ  
 15 とにより、X<sup>2</sup>がカルボニルアミド基でない式(I)で表される化合物に導くことが  
 できる。

また、化合物 [III-1] も、公知の方法 (例えば、特開平8-73476号公報  
 に記載の方法など) またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば  
 反応式 III で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法  
 20 により製造することができる。

反応式 III



[式中の各記号は前記と同意義を示す。]

25 化合物 [XIII] の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、

金属による還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 [XIII] を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物（水素トリフェニルスズ等）、ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約 $-20^{\circ}\text{C}$ ~約 $150^{\circ}\text{C}$ 、とくに約 $0^{\circ}\text{C}$ ~約 $100^{\circ}\text{C}$ が好適であり、反応時間は、約1~約24時間程度である。

このようにして得られる化合物 [III'] は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために使用される。本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の式 (I) で表される化合物またはその塩は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。

式 (I) で表される化合物またはその塩の1日当たりの投与量は、患者の状態

や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重 50 Kg）1 人当たり活性成分〔式（I）で表される化合物またはその塩〕として約 5 から 1000 mg、好ましくは約 10 から 600 mg であり、さらに好ましくは約 10 ～ 300 mg であり、とりわけ好ましくは約 15 ～ 150 mg であり、1 日当たり 5 1 を 1 回又は 2 から 3 回にわけて投与する。

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約 1/200 ないし 1/2 以上、約 2 ないし 3 倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2 種またはそれ  
10 以上の薬剤を組み合わせる場合に、ある 1 つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

- 15 ジドブジン：100 mg
- ジダノシン：125～200 mg
- ザルシタビン：0.75 mg
- ラミブジン：150 mg
- スタブジン：30～40 mg
- 20 サキナビル：600 mg
- リトナビル：600 mg
- インジナビル：800 mg
- ネルフィナビル：750 mg

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合の具体的な実施態様を以下  
25 に示す。

①成人（体重 50 Kg）1 人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約 10～300 mg を、ジドブジン約 50～200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内

の時間差をおいて投与してもよい。

- ②成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実験例、製剤例、参考例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

- 10 以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年）に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコルに記載されている方法に従った。

#### 実施例

##### 15 実験例

##### （1）ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

- ヒト脾臓 cDNAからPCR法でCCR5遺伝子のクローニングを行った。0.5ngの脾臓 cDNA（東洋紡、QUICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Samsonらが報告（Biochemistry 35（11），3362-3367（1996））しているCCR5遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット
- WO99/32100の実験例（1）に記載の配列番号：1〔配列の長さ：34；配列の型：核酸；鎖の数：一本鎖；トポロジー：直鎖状；配列の種類：他の核酸合成DNA〕と
- WO99/32100の実験例（1）に記載の配列番号：2〔配列の長さ：34；
- 25 配列の型：核酸；鎖の数：一本鎖；トポロジー：直鎖状；配列の種類：他の核酸合成DNA〕を
- 各25pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq（宝酒造）を使用して、PCR反応をDNAサーマルサイクラー480（パーキンエルマー）にて行った（反応条件：95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル）。そのPC

R産物をアガロースゲル電気泳動し、約1.0 kb のDNA断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5遺伝子をクローニングした。

(2) ヒトCCR5発現用プラスミドの作製

- 5 上記で得られたプラスミドを制限酵素XbaI (宝酒造) とBamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約1.0 kb のDNA断片を回収した。そのDNA断片とXbaIとBamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することで
- 10 プラスミド pCKR5を得た。

(3) ヒトCCR5発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

- 10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに $8 \times 10^6$  細胞と10  $\mu$ g のヒトCCR5発現用プラスミド pCKR5を加え、電圧0.25 kV、
- 20 キャパシタンス960  $\mu$ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500  $\mu$ g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/mlとなるように希釈して96ウエルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。
- 25

次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウエルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、200 pMの [ $^{125}$ I] -RANTES (アマーシャム) をリガンドとして添加したアッセイバッファー (0.5% BSA, 20 mM HEPES (和光純薬, pH 7.

2)を含むハムF12培地)中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50  $\mu$ l/ウェルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR5株を選択した。

5 (4) CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに $5 \times 10^4$ 細胞/ウェルでCHO/CCR5株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物(1  $\mu$ M)含んだアッセイバッファーを各ウェルに加え、リガンドである [ $^{125}$ I]-RANTES (アマーシャム)を100pMになるように添加後、室温で30分間反応した。

10 次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200  $\mu$ lのマイクロシンチー20 (パッカード)を各ウェルに加え、トップカウント (パッカード)で放射活性を計測した。

前記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を表1に示す。

15 表1

化合物番号	結合阻害率 (%)
19	86
20	94
20	21
56	74
94	76
100	89
108	86
25	121
	82

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するCCR5拮抗剤 (例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など)は、例えば、次のような処方によって製造することができる。



## 製剤例

## 1. カプセル剤

- |   |                     |       |
|---|---------------------|-------|
|   | (1) 実施例 21 で得られた化合物 | 40 mg |
|   | (2) ラクトース           | 70 mg |
| 5 | (3) 微結晶セルロース        | 9 mg  |
|   | (4) ステアリン酸マグネシウム    | 1 mg  |

1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 10 2. 錠剤

- |    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
|    | (1) 実施例 21 で得られた化合物 | 40 mg  |
|    | (2) ラクトース           | 58 mg  |
|    | (3) コーンスターチ         | 18 mg  |
|    | (4) 微結晶セルロース        | 3.5 mg |
| 15 | (5) ステアリン酸マグネシウム    | 0.5 mg |

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 20 参考例 1

4-メトキシチオフェノール (9.66 g)、4-ブロモ酪酸エチル (13.5 g)、炭酸カリウム (18.8 g) の DMF (200 ml) 溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣のエタノール (200 ml) 溶液に、室温で 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (85 ml) を加え、4 時間攪拌した。減圧下エタノールを留去した後、ジエチルエーテルで抽出した。水層に 1 N 塩酸 (100 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として 4- [ (4

ーメトキシフェニル) チオ] 酪酸 (13.09 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.96 (2H, m), 2.51 (2H, t, 7.3 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz).

#### 参考例 2

- 5     4- [(4-メトキシフェニル) チオ] 酪酸 (10.0 g) およびポリリン酸 (145 g) の混合物を、80-90℃で25分間攪拌した。反応混合物を氷に加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:7) で分離精製し、黄色の油状物として7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-5 (2H) -オン (3.87 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17-2.31 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 6.94 (1H, dd, J=8.6, 3.0 Hz), 7.383 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.384 (1H, d, J=3.0 Hz).

#### 15 参考例 3

- 7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-5 (2H) -オン (3.87 g) およびナトリウムメトキシド (5.0 g) の炭酸ジメチル (50 ml) 懸濁液を、4時間加熱還流した。反応系に1N塩酸 (100 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色の油状物 (4.96 g) を得た。得られた油状物と水素化ホウ素ナトリウム (0.7 g) THF (50 ml) 混合物に、-40℃でメタノール (5 ml) を滴下し、-10℃から-20℃で1時間攪拌した。反応系に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色の油状物 (4.80 g) を得た。得られた油状物およびトリエチルアミン (7.5 ml) のTHF (50 ml) 溶液に、0℃で塩化メタンスルホニル (2.09 ml) を加え、0℃で0.5時間、室温で1時間攪拌した。反応系に1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (DBU) (4.0 ml) を加え、2.5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで

乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 1 : 5）で分離精製し、黄色の油状物として 7-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (3.00 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.86-2.92 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 3.81 (3H, s),  
5 3.84 (3H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.4, 3.0 Hz), 6.90 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, s).

#### 参考例 4

7-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (3.00 g) の THF (30 ml) 溶液に、0℃で 70% 3-クロロ過安息  
10 香酸 (6.5 g) を加え、0℃で 0.5 時間、室温で 1 時間攪拌した。反応系に  
チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え数分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を重曹水 (3 回) および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減  
圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテ  
15 ルで洗浄し、無色の結晶として 7-メトキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒ  
ドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (3.15 g) を得た。

m. p. 144-145 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.04-3.10 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.86 (3H, s),  
3.90 (3H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=10.0 Hz).

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>S Calcd. C, 55.31 ; H, 5.00 ; Found. C, 55.18 ; H, 5.01.

#### 20 参考例 5

7-メトキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、48% 臭化水素酸 (3 ml) および酢酸  
(3 ml) 混合物を 4 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、さらに 48% 臭化水素  
酸 (3 ml)、酢酸 (3 ml) を加え、8 時間加熱還流した。減圧下濃縮し、析  
25 出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡  
黄色の結晶として 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-  
ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (224 mg) を得た。

m. p. 260-265 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84-2.90 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 6.92-7.02

(2H, m), 7.62 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

元素分析  $C_{11}H_{10}O_5S \cdot 0.1H_2O$  Calcd. C, 51.59 ; H, 4.02 ; Found. C, 51.38 ; H, 3.87.

#### 参考例 6

- 5 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (856 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に硫酸 (0.1 ml) を加え、23時間加熱還流した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗
- 10 浄し、淡黄色の結晶として7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (848 mg) を得た。

m. p. 176-178 °C

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.04-3.10 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.01 (1H, br s), 6.90-6.94 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=9.4$  Hz).

- 15 元素分析  $C_{12}H_{12}O_5S$  Calcd. C, 53.72 ; H, 4.51 ; Found. C, 53.67 ; H, 4.58.

#### 参考例 7

- 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (300 mg)、塩化4-クロロベンジル (210 mg)、炭酸カリウム (214 mg) のDMF (10 ml) 混合物を室温で13時間、5
- 20 0°Cで3時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:1) で分離精製し、無色の結晶として7-[(4-クロロベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (272 mg) を得た。

- 25 m. p. 130-133 °C

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.07 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.12 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

元素分析  $C_{19}H_{17}O_5SCl$  Calcd. C, 58.09 ; H, 4.36 ; Found. C, 58.11 ; H, 4.61.

## 参考例 8

7-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(200mg)のTHF/メタノール(3/1.5ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(140mg)の水溶液(0.7ml)を加え、65-70℃で23時間攪拌した。室温まで冷却後、反応系に1N塩酸をpHが5になるまで加え、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を水、2-プロパノールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(149mg)を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.26 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.37-7.54 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz).

## 参考例 9

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(300mg)、4-エトキシベンジルアルコール(0.36g)、トリフェニルホスフィン(0.62g)のTHF(10ml)溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.47ml)を加え、室温で3.5日間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:1)で分離精製し、無色の結晶として7-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(279mg)を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.2 Hz).

## 参考例 10

7-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(200mg)のTHF/メタノール(6/3ml)懸濁液に、室温で炭酸カリウム(137mg)の水溶液

(0.7 ml)を加え、70℃で16.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応系に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-[(4-エトキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(147 mg)を得た。

m. p. 180-184 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.86-2.93 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.15 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.72 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz).

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 61.84 ; H, 5.19 ; Found. C, 61.85 ; H, 5.35.

#### 参考例 11

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(200 mg)、塩化4-フルオロベンジル(0.090 ml)、炭酸カリウム(134 mg)のDMF(5 ml)混合物を55℃で7時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:1)で分離精製し、無色の結晶として7-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(162 mg)を得た。

m. p. 141-143 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.03-3.10 (2H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.85 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, m), 8.10 (1H, d, J=9.2 Hz).

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>SF Calcd. C, 60.63 ; H, 4.55 ; Found. C, 60.52 ; H, 4.66.

#### 参考例 12

7-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(327.4 mg)のTHF

／メタノール（4／2 ml）懸濁液に、室温で炭酸カリウム（240 mg）の水溶液（1.0 ml）を加え、60℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、反応系に1 N塩酸（5 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[（4-フルオロベンジル）オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸（241 mg）を得た。

m. p. 270-273 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.87-2.94 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.20-7.29 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>SF Calcd. C, 59.66 ; H, 4.17 ; Found. C, 59.43 ; H, 4.41.

### 参考例 13

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル（500 mg）、3-ピリジンメタノール（405 mg）、トリフェニルホスフィン（0.98 g）のTHF（10 ml）溶液に、0℃でアソジカルボン酸ジエチル（40%トルエン溶液）（1.62 g）を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製し、無色の結晶として7-（3-ピリジルメトキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル（694 mg）を得た。

7-（3-ピリジルメトキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル（650 mg）のTHF／メタノール（6／3 ml）懸濁液に、室温で炭酸カリウム（415 mg）の水溶液（1.4 ml）を加え、60℃で19時間攪拌した。反応系にさらに炭酸カリウム（207 mg）の水溶液（0.7 ml）を加え、さらに60℃で3日間攪拌した。室温まで冷却後、pHが7-8になるまで2 N塩酸を加え、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-（3-ピリジルメトキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-

4-カルボン酸 (493 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.87-2.94 (2H, m), 3.66-3.72 (2H, m), 5.31 (2H, s), 7.25 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.43-7.49 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.89-7.93 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.8, 1.4 Hz), 8.70 (1H, d, J=1.4 Hz).

#### 参考例 14

4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (5.0 g) の DMF (100 ml) 溶液に 0℃ で 60% 水素化ナトリウム (1.3 g) を加え 1 時間攪拌した。反応系にヨウ化プロピル (3 ml) を加え、室温で 4 日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で分離精製し、無色の油状物として 4-(プロポキシメチル)安息香酸メチル (2.09 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.57-1.74 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.56 (2H, s), 7.41 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.02 (2H, d, J=8.7 Hz).

#### 参考例 15

水素化リチウムアルミニウム (0.40 g) のジエチルエーテル (25 ml) 懸濁液に、0℃ で 4-(プロポキシメチル)安息香酸メチル (2.09 g) のジエチルエーテル (25 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。室温で 2 時間攪拌後、反応系に水 (0.4 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.4 ml) 及び水 (1.2 ml) を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌した。硫酸マグネシウムを加えた後、ろ過によって固体を除いた。減圧下溶媒を留去し、無色の油状物として 4-(プロポキシメチル)ベンジルアルコール (1.81 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.57-1.69 (3H, m), 3.43 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.51 (2H, s), 4.69 (2H, d, J=5.8 Hz), 7.35 (4H, s).

#### 参考例 16

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、4-(プロポキシメチル)ベンジルア



ルコール (502 mg)、トリフェニルホスフィン (782 mg) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液) (1.30 g) を加え、室温で68時間撹拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:1) で分離精製し、無色の結晶として

5 7-[[4-(プロポキシメチル)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.15 g) を得た。

7-[[4-(プロポキシメチル)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.15 g) の THF/メタノール (10/5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (622 mg) の水溶液 (2.1 ml) を加え、60℃で2日間撹拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸を pH が 2-3 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエー

15 テルで洗浄し、無色の結晶として 7-[[4-(プロポキシメチル)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (425 mg) を得た。

m.p. 210-213 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.46-1.64 (2H, m),

20 2.87-2.93 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.65-3.71 (2H, m), 4.46 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.33-7.47 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 63.44; H, 5.81; Found. C, 63.29; H, 5.76.

#### 実施例 1 (化合物 1 の製造)

25 7-[(4-クロロベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (110 mg) の THF (5 ml) 懸濁液に、室温で塩化チオニル (0.042 ml) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (5 ml) に溶解させ、室温で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]ア

ニリン (70 mg) およびトリエチルアミン (0.2 ml) の THF (5 ml) 溶液に滴下した。室温で 2.5 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 3) および再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 7-[(4-クロロベンジル) オキシ] -N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 1) (104 mg) を得た。

m. p. 237-239 °C

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.30-3.44 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.42 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz).

15 元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl Calcd. C, 64.07; H, 5.72; N, 4.82; Found. C, 64.03; H, 5.81; N, 5.00.

#### 実施例 2 (化合物 2 の製造)

7-[(4-エトキシベンジル) オキシ] -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (110 mg) の THF (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.041 ml) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (5 ml) に溶解させ、室温で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (69 mg) およびトリエチルアミン (0.2 ml) の THF (5 ml) 溶液に滴下した。室温で 1.5 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 3) および再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 7-[(4-エトキシベンジル) オキシ] -N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ

チエピン-4-カルボキサミド (化合物2) (109mg) を得た。

m. p. 211-213 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.68-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 3.58 (2H, s),  
5 3.66-3.72 (2H, m), 3.98-4.10 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz),  
6.98 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.30-7.35  
(4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S Calcd. C, 67.10 ; H, 6.48 ; N, 4.74 : Found. C, 66.94 ;  
H, 6.50 ; N, 4.89.

#### 10 実施例3 (化合物3の製造)

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (170mg) のTHF (5ml) 懸濁液に、室温で塩化チオニル (0.068ml) 及びDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (10ml) に溶解させ、0°C  
15 で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (114mg) およびトリエチルアミン (0.2ml) のTHF (5ml) 溶液に滴下した。室温で20時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 3) および再結晶  
20 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として7-(4-フルオロベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物3) (206mg) を得た。

m. p. 232-234 °C

25 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.67-1.83 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m),  
3.06-3.13 (2H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m),  
3.99-4.10 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.98-7.15 (4H, m), 7.21 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 8.10  
(1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析  $C_{31}H_{33}N_2O_5SF$  Calcd. C, 65.94 ; H, 5.89 ; N, 4.96 : Found. C, 65.59 ; H, 5.67 ; N, 4.97.

#### 実施例4 (化合物4の製造)

7-(3-ピリジルメトキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-  
5 ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (200mg) のDMF (5ml) 溶液に、室  
温で塩化チオニル (0.084ml) を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留  
去した後、残渣をDMF (5ml) に溶解させ、室温で4-[N-メチル-N-  
(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (141mg) およ  
びトリエチルアミン (0.4ml) のTHF (5ml) 溶液に滴下した。室温で  
10 18時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルを  
用いたカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) および再結晶 (エタノール) に  
よって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ  
ピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-(3-ピリジルメトキシ)  
15 -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサ  
ミド (化合物4) (77mg) を得た。

m. p. 225-229 °C

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.67-1.80 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.74 (1H, m),  
3.07-3.14 (2H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.67-3.73 (2H, m),  
20 3.99-4.09 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.30-7.40  
(3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73-7.81 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.12  
(1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.62-8.70 (2H, m).

元素分析  $C_{30}H_{33}N_3O_5S \cdot 0.2H_2O$  Calcd. C, 65.36 ; H, 6.11 ; N, 7.62 : Found.  
C, 65.13 ; H, 6.07 ; N, 7.50.

#### 25 実施例5 (化合物5の製造)

7-[ [4-(プロポキシメチル) ベンジル] オキシ ] -1, 1-ジオキソ-  
2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (200mg) のTH  
F (5ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.070ml) 及びDMF (1滴)  
を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (10ml)

に溶解させ、0℃で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(116mg)およびトリエチルアミン(0.27ml)のTHF(5ml)溶液に滴下した。室温で2日間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。

- 5 減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:3)および再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[[4-(プロポキシメチル)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物5)(199mg)を得た。

m. p. 201-203 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.58-1.84 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.56-2.73 (1H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.46 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.57 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.98-7.07 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.39 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.94; H, 6.84; N, 4.53; Found. C, 67.86; H, 6.69; N, 4.57.

#### 参考例17

- 20 エチニルベンゼン(511mg, 5.00mmol)、7-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(708mg, 2.50mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(176mg, 0.25mmol)、ヨウ化銅(48mg, 0.25mmol)、トリエチルアミン(15ml)の混合物を80℃で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(70ml)を加えて1N塩酸(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル35g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して7-フェニルエチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(525mg, 1.73mmol, 69%)を得た。

IR (KBr): 1709, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.9-3.05 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.2-4.35 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.3-7.6 (8H, m).

#### 参考例 18

- 5 7-フェニルエチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (463mg, 1.52mmol) にメタノール (10ml)、THF (10ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.56ml) を加え室温で 24 時間攪拌した。1N 塩酸 (4.56ml) を加え減圧濃縮し、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水、ジイソプロピルエーテルで順に洗浄後、減圧濃縮して 7-フェニルエチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボ
- 10 ン酸 (417mg, 1.44mmol, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.8-2.95 (2H, m), 4.2-4.35 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.35-7.6 (7H, m), 7.72 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ).

#### 実施例 6 (化合物 6 の製造)

- 7-フェニルエチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (140mg, 0.48mmol) を DMF (7ml) に溶解し、0℃で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (72mg, 0.53mmol)、4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]アニリン (117mg, 0.53mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (139mg, 0.73mmol)、トリエチルアミン (0.202ml, 1.45mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (3mg) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル (60ml) を加えて水 (5ml  $\times$  3)、飽和重曹水 (5ml  $\times$  3)、飽和食塩水 (5ml) で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15g, 酢酸エチル) に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して N-[4-[N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノメチル]フェニル]-7-フェニルエチニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 6) (202mg, 0.41mmol, 85%) を得た。
- 25

IR (KBr): 1653, 1595, 1514, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5-1.85 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.5-2.8 (1H, m), 3.0-3.15 (2H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 4.3-4.45 (2H,

m), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.15 (1H, s), 7.25-7.6 (11H, m).

#### 参考例 19

- 3-ヒドロキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン (1.76g, 10.0mmol) を DMF (10ml) に溶解し炭酸カリウム (2.76g, 20.0mmol)、ベン  
5 ジルブロミド (1.308ml, 11.0mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液を減  
圧濃縮し残留物に水 (20ml) を加え酢酸エチル (20ml×3) で抽出した。有機層を無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリ  
カゲル 35g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19) に付した。目的画分を減圧濃縮して 3-  
ベンジルオキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン  
10 (2.79g) を得た。

IR (KBr): 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.7-1.95 (4H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 5.08  
(2H, s), 7.04 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.5 (6H,  
m).

#### 15 参考例 20

- 3-ベンジルオキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン  
(2.72g) を炭酸ジメチル (30ml) に溶解しナトリウムメトキシド (2.70g, 50.0mmol)  
を加えて加熱還流下 (110°C)、6 時間攪拌した。氷冷下、1N 塩酸 (60ml) を加え有機  
溶媒を減圧留去後、水層を酢酸エチル (30ml×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル  
20 40g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30) に付した。目的画分を減圧濃縮して 3-ベンジル  
オキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン  
酸メチル (2.88g, 8.88mmol) を得た。

#### 参考例 21

- 25 3-ベンジルオキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン  
-6-カルボン酸メチル (2.81g, 8.66mmol) をジクロロメタン (40ml)、メタノール  
(10ml) の混合溶媒に溶解し、-40°C (内温) で水素化ホウ素ナトリウム (500mg,  
13.2mmol) を加えて -15°C ~ -10°C で 2 時間攪拌した。反応液を -40°C まで冷却し水  
(20ml) を加えジクロロメタン (40ml, 10ml×2) で抽出した。有機層を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を THF (30ml) に溶解し 0℃ でトリエチルアミン (6.04ml, 43.3mmol)、メタンスルホニルクロリド (1.01ml, 13.0mmol) を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応を完結させるため DBU (3.89ml, 26.0mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水 (30ml) を加え酢酸エチル (30ml×3) で抽出した。有機層を 1N 塩酸 (5ml×3) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30→1/9) に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-ベンジルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (2.32g, 7.52mmol, 87%) を得た。

10 IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.5-7.7 (5H, m), 7.64 (1H, s).

#### 参考例 2 2

15 2-ベンジルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (2.28g, 7.39mmol) をメタノール (25ml) に懸濁し 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (23ml) を加えて室温で 13 時間攪拌した。反応を完結させるためテトラヒドロフラン (25ml) を加え 60℃ で 2 時間攪拌した。室温で 1N 塩酸 (23ml) を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-ベンジルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (2.09g, 7.10mmol, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25-7.5 (5H, m), 7.77 (1H, s).

#### 25 実施例 7 (化合物 7 の製造)

2-ベンジルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (200mg, 0.68mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (165mg, 0.75mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101mg, 0.75mmol)、DMF (10ml) の混合物に 0℃ で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジ



イミド塩酸塩(235mg, 1.23mmol)、トリエチルアミン(0.284ml, 2.04mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加えて水(5ml×3)、飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-ベンジルオキシ-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物7) (276mg, 0.56mmol, 82%)を得た。

10 IR (KBr): 1651, 1601, 1514  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.6-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.5-2.85 (5H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=2.7, 8.2\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.5 (5H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, s).

### 参考例 2 3

3-ヒドロキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン (1.76g, 10.0mmol)を DMF(10ml)に溶解し炭酸カリウム(2.76g, 20.0mmol)、4-メチルベンジルブロミド(2.04g, 11.0mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に水(20ml)を加えて酢酸エチル(20ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 40g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30)に付した。目的画分を減圧濃縮して 3-(4-メチルベンジルオキシ)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン(2.74g, 9.77mmol, 98%)を得た。

25 IR (KBr): 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.7-1.95 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.7-2.8 (2H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 5.04 (2H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=2.8, 8.5\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ).

### 参考例 2 4

- 3-(4-メチルベンジルオキシ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン(2.67g, 9.52mmol)を炭酸ジメチル(40ml)に溶解しナトリウムメトキシド(2.57g, 47.6mmol)を加えて加熱還流下(110℃)、6時間撹拌した。氷冷下、1N塩酸(60ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、水層を酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 40g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30)に付した。目的画分を減圧濃縮して 3-(4-メチルベンジルオキシ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸メチル(2.84g, 8.39mmol, 88%)を得た。
- 参考例 2 5

- 3-(4-メチルベンジルオキシ)-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸メチル(2.77g, 8.19mmol)をジクロロメタン(40ml)、メタノール(10ml)の混合溶媒に溶解し、-40℃(内温)で水素化ホウ素ナトリウム(465mg, 12.3mmol)を加えて-20℃~-10℃で2時間撹拌した。反応液を-40℃まで冷却し水(20ml)を加えジクロロメタン(40ml, 10ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を THF(30ml)に溶解し 0℃でトリエチルアミン(5.70ml, 40.9mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.95ml, 12.3mmol)を加えて室温で12時間撹拌した。反応を完結させるため DBU(3.67ml, 24.5mmol)、ジクロロメタン(30ml)を加えて室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し水(30ml)を加え酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を1N塩酸(5ml×3)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30→1/9)に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-(4-メチルベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(2.40g, 7.44mmol, 91%)を得た。

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.1 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.65 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.83 (1H, dd,  $J=3.0, 8.4\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, s).

参考例 2 6

2-(4-メチルベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カル  
ボン酸メチル(2.34g, 7.26mmol)をメタノール(25ml)と THF(25ml)の混合溶媒に溶  
解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(23ml)を加えて室温で 18 時間攪拌した。室温で  
1N 塩酸(23ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水、ヘキ  
5 サンで順に洗浄し減圧乾燥して 2-(4-メチルベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-  
ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(2.11g, 6.84mmol, 94%)を得た。

IR (KBr):  $1663\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.1 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-  
2.85 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.86 (1H, dd,  $J=2.7, 8.1\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ),  
10 7.07 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.77  
(1H, s).

#### 実施例 8 (化合物 8 の製造)

2-(4-メチルベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カル  
ボン酸(200mg, 0.65mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ  
15 メチル]アニリン(157mg, 0.71mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(96mg,  
0.71mmol)、DMF(10ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチ  
ルカルボジイミド塩酸塩(186mg, 0.97mmol)、トリエチルアミン(0.271ml,  
1.94mmol)を加えて室温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチ  
ル(40ml)を加え水(5ml×3)、飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄し  
20 た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマト  
グラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイ  
ソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテル  
で洗浄後、減圧乾燥して 2-(4-メチルベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テト  
ラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシク  
25 ロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 8) (273mg, 0.53mmol, 82%)を得た。

IR (KBr):  $1651, 1601, 1518\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.6-1.85 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H,  
s), 2.5-2.85 (5H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 5.02  
(2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=2.5, 8.1\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,

J=8.1Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3Hz), 7.31 (2H, d, J=8.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.3Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (1H, s).

#### 参考例 27

3-ヒドロキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン  
5 (1.76g, 10.0mmol)を DMF(20ml)に溶解し炭酸カリウム(2.76g, 20.0mmol)、4-フェニルベンジルブロミド(2.72g, 11.0mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(30ml)、THF(30ml)を加えて水(10ml, 5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジ  
10 イソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 3-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン(3.00g, 8.76mmol, 88%)を得た。

IR (KBr): 1674  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.7-1.95 (4H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 5.13  
15 (2H, s), 7.06 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.14 (1H, d, J=8.4Hz), 7.3-7.65 (10H, m).

#### 参考例 28

3-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン(2.90g, 8.47mmol)を炭酸ジメチル(80ml)に溶解しナトリウムメト  
20 キシド(2.29g, 42.4mmol)を加えて加熱還流下(110℃)、6時間攪拌した。氷冷下、1N塩酸(60ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、水層を酢酸エチルとTHFの混合溶媒((30ml/15ml)×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 50g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/30)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を  
25 濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 3-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸メチル(2.47g, 6.17mmol, 73%)を得た。

#### 参考例 29

3-(4-フェニルベンジルオキシ)-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシ

- クロヘプテン-6-カルボン酸メチル(2.31g, 5.77mmol)をジクロロメタン(50ml)、メタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、 $-40^{\circ}\text{C}$ (内温)で水素化ホウ素ナトリウム(327mg, 8.64mmol)を加えて $-20^{\circ}\text{C}$ ~ $-10^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を $-40^{\circ}\text{C}$ まで冷却し水(30ml)を加えジクロロメタン(50ml, 10ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン(40ml)に溶解し  $0^{\circ}\text{C}$ でトリエチルアミン(4.02ml, 28.8mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.67ml, 8.7mmol)を加えて室温で16時間攪拌した。反応を完結させるため DBU(2.59ml, 17.3mmol)を加えて室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水(30ml)を加え酢酸エチル(40ml, 15ml $\times$ 2)で抽出した。有機層を1N塩酸(5ml $\times$ 4)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 60g, トルエン)に付した。目的画分を減圧濃縮し酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-(4-フェニルベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(1.31g, 3.41mmol, 59%)を得た。
- 15 IR (KBr):  $1707\text{ cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.3-7.7 (10H, m).

## 参考例 30

- 20 2-(4-フェニルベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(1.22g, 3.17mmol)をメタノール(20ml)と THF(35ml)の混合溶媒に溶解し 1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えて室温で18時間、 $60^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。室温で1N塩酸(12ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水、ヘキサンで順に洗浄し減圧乾燥して 2-(4-フェニルベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(1.38g)を得た。
- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.55 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.3-7.75 (10H, m).

## 実施例 9 (化合物 9 の製造)

- 2-(4-フェニルベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(200mg, 0.54mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(131mg, 0.59mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(80mg, 0.59mmol)、DMF(10ml)の混合物に0℃で1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(207mg, 1.08mmol)、トリエチルアミン(0.226ml, 1.62mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え水(5ml×3)、飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-(4-フェニルベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物9)(243mg, 0.42mmol, 79%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1601, 1516  $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.5-2.85 (5H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=2.9, 8.0\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.2-7.7 (14H, m).

### 参考例 3 1

- 2-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(327mg, 1.50mmol)をDMF(6ml)に溶解し炭酸カリウム(415mg, 3.00mmol)、4-フルオロベンジルブロミド(0.206ml, 1.65mmol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え水(5ml×2)、飽和食塩水(5ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25)に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(485mg, 1.49mmol, 99%)を得た。

IR (KBr): 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.82 (3H, s), 5.02

(2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.7, 8.2Hz), 6.92 (1H, d, J=2.7Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.64 (1H, s).

### 参考例 3 2

2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(462mg, 1.42mmol)をメタノール(5ml)と THF(5ml)の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4.3ml)を加えて 50℃で 2 時間攪拌した。0℃で 1N 塩酸(4.3ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(458mg)を得た。

### 10 実施例 10 (化合物 10 の製造)

2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.54mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(144mg, 0.65mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(88mg, 0.65mmol)、DMF(6ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(209mg, 1.09mmol)、トリエチルアミン(0.228ml, 1.64mmol)を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-(4-フルオロベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物 10)(228mg, 0.44mmol, 81%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1603, 1514  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.85 (5H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.83 (1H, dd, J=2.7, 8.3Hz), 6.90 (1H, d, J=2.7Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.5Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (1H, s).

## 参考例 3 3

- 2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (327mg, 1.50mmol) を DMF (6ml) に溶解し炭酸カリウム (415mg, 3.00mmol)、2, 4-ジフルオロベンジルブロミド (0.212ml, 1.65mmol) を加えて室温で 17 時間攪拌した。
- 5 反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル (40ml) を加え水 (5ml × 2)、飽和食塩水 (5ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25) に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (500mg, 1.45mmol, 97%) を得た。
- 10 IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.82 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.75-7.0 (4H, m), 7.07 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.4-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, s).

## 参考例 3 4

- 2-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (477mg, 1.39mmol) をメタノール (5ml) と THF (5ml) の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.2ml) を加えて 50℃ で 2 時間攪拌した。0℃ で 1N 塩酸 (4.2ml) を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (436mg, 1.32mmol, 95%) を得た。

## 20 実施例 1 1 (化合物 1 1 の製造)

- 2-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (170mg, 0.51mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (136mg, 0.62mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (83mg, 0.61mmol)、DMF (6ml) の混合物に 0℃ で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (197mg, 1.03mmol)、トリエチルアミン (0.215ml, 1.54mmol) を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル (40ml) を加え飽和重曹水 (10ml, 5ml × 2) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15g, 酢酸エチル) に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジイソプロピル



エーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル[フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 11) (228mg, 0.43mmol, 83%)を得た。

5 IR (KBr): 1651, 1601, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.85 (5H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.75-7.0 (4H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.4-7.65 (1H, m), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, s).

#### 10 参考例 3 5

2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (327mg, 1.50mmol) を DMF (6ml) に溶解し炭酸カリウム (415mg, 3.00mmol)、2, 6-ジフルオロベンジルクロリド (268mg, 1.65mmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル (40ml) を加え水 (5ml  $\times$  2)、飽和食塩水 (5ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を  
15 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25) に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル (507mg, 1.47mmol, 98%) を得た。  
IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.82 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 6.87 (1H, dd,  $J=2.8, 8.2\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, s).

#### 参考例 3 6

2-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-  
25 8-カルボン酸メチル (486mg, 1.41mmol) をメタノール (7ml) と THF (7ml) の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.4ml) を加えて 50 $^{\circ}\text{C}$  で 6 時間攪拌した。0 $^{\circ}\text{C}$  で 1N 塩酸 (4.4ml) を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (450mg, 1.36mmol, 97%) を得た。

## 実施例 1 2 (化合物 1 2 の製造)

2-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.51mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(136mg, 0.62mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール  
5 (83mg, 0.61mmol)、DMF(8ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(197mg, 1.03mmol)、トリエチルアミン(0.215ml, 1.54mmol)を加えて室温で3日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ  
10 ゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物を酢酸エチル(10ml)に溶解した。0℃で4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 0.5ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して 2-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド塩酸塩(化合物  
15 1 2) (255mg, 0.45mmol, 87%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1597, 1522  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.55-2.2 (6H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.59 (3H, s),  
2.65-2.85 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.12 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ),  
4.44 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.11 (2H, s), 6.93 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1\text{Hz}$ ), 7.07 (1H,  
20 d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.1-7.3 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.45-7.65 (1H, m), 7.53 (2H, d,  
 $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

## 参考例 3 7

2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル  
(327mg, 1.50mmol)をDMF(6ml)に溶解し炭酸カリウム(415mg, 3.00mmol)、3, 5-ビス  
25 ス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド(0.302ml, 1.65mmol)を加えて室温で  
17時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え水(5ml×  
2)、飽和食塩水(5ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサ  
ン=1/25)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にヘキサンを加えて不溶物を濾

取した。不溶物をヘキサンで洗浄後、減圧乾燥して 2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(524mg, 1.22mmol, 81%)を得た。

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-2.85 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=2.7, 8.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.91 (2H, s).

### 参考例 3 8

- 2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(494mg, 1.15mmol)をメタノール(7ml)と THF(7ml)の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)を加えて 50℃で 4 時間攪拌した。0℃で 1N 塩酸(3.5ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(475mg, 1.10mmol, 96%)を得た。
- 10
- 15

### 実施例 1 3 (化合物 1 3 の製造)

- 2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.40mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン 2 塩酸塩(127mg, 0.43mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(64mg, 0.47mmol)、DMF(8ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(151mg, 0.79mmol)、トリエチルアミン(0.275ml, 1.97mmol)を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml $\times$ 2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物 1 3)(189mg,
- 20
- 25

0.30mmol, 76%)を得た。

IR (KBr): 1653, 1601, 1514  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.6-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.85 (5H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 5.16 (2H, s),  
5 6.85 (1H, dd,  $J=2.7, 8.2\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ),  
7.31 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s),  
7.86 (1H, s), 7.91 (2H, s).

### 参考例 39

トリフェニルホスフィン(590mg, 2.25mmol)、4-エトキシベンジルアルコール  
10 (342mg, 2.25mmol)、2-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-  
カルボン酸メチル(327mg, 1.50mmol)をTHF(6ml)に溶解し、0℃でジイソプロピル  
アゾジカルボキシレート(0.439ml, 2.23mmol)のTHF(2ml)溶液を加えて室温で6  
時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ  
ル50g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25→1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留  
15 物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピ  
ルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して2-(4-エトキシベンジルオキシ)-6,7-ジヒド  
ロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(308mg, 0.87mmol, 58%)を得た。  
IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m),  
20 3.81 (3H, s), 4.05 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.97 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ ),  
6.91 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.65  
(1H, s).

### 参考例 40

2-(4-エトキシベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カ  
25 ルボン酸メチル(296mg, 0.84mmol)をメタノール(4ml)とTHF(4ml)の混合溶媒に溶  
解し1N水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を加えて50℃で4時間攪拌した。0℃で  
1N塩酸(2.5ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗  
浄し減圧乾燥して2-(4-エトキシベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシク  
ロヘプテン-8-カルボン酸(283mg, 0.84mmol)を得た。

## 実施例 14 (化合物 14 の製造)

2-(4-エトキシベンジルオキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.50mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル[アニリン(133mg, 0.60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg, 0.60mmol)、DMF(8ml)の混合物に0℃で1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(193mg, 1.01mmol)、トリエチルアミン(0.21ml, 1.51mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して2-(4-エトキシベンジルオキシ)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物14)(234mg, 0.43mmol, 86%)を得た。

15 IR (KBr): 1651, 1601, 1514  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.55-1.85 (4H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.85 (5H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 4.04 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=2.8, 8.4\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s).

## 参考例 41

3-メトキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン(20.32g, 107mmol)を炭酸ジメチル(500ml)に溶解しナトリウムメトキシド(28.85g, 534mmol)を加えて加熱還流下(100℃)、6時間攪拌した。氷冷下、2N塩酸(320ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、水層を酢酸エチル(200ml, 150ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮して3-メトキシ-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ

シクロヘプテン-6-カルボン酸メチル(24.20g, 97.5mmol, 91%)を得た。

#### 参考例 4 2

- 3-メトキシ-5-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-6-カルボン酸メチル(1079mg, 4.35mmol)をジクロロメタン(10ml)、メタノール(2.5ml)の混合溶媒に溶解し、  
5 -40℃(内温)で水素化ホウ素ナトリウム(300mg, 7.93mmol)を加えて-15℃から-10℃で1.5時間攪拌した。反応液を-40℃まで冷却し水(10ml)を加えジクロロメタン(×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン(15ml)に溶解し 0℃でトリエチルアミン(3.03ml, 21.7mmol)、メタンスルホニルクロリド(0.505ml, 6.52mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。反応を完結させるためにDBU(1.95ml, 13.0mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水を加え酢酸エチル(×3)で抽出した。有機層を1N塩酸(×3)、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減圧濃縮して2-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(730mg, 3.14mmol, 72%)を得た。  
15

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.77 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, s).

#### 20 参考例 4 3

- 2-メトキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(5.07g, 21.8mmol)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、-60℃から-70℃(内温)で三臭化ホウ素(1M ジクロロメタン溶液, 87ml)を滴下して-70℃から室温まで昇温しながら5時間攪拌した。ジエチルエーテル、水(100ml)を順に加えジクロロメタン(100ml, 50ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール(150ml)に溶解し硫酸(0.5ml)を加えて加熱還流下(100℃)、24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(150ml)を加え飽和食塩水(30ml×3)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプ  
25

ロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(4.31g, 19.7mmol, 90%)を得た。

IR (KBr): 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.82 (3H, s), 6.71  
5 (1H, dd,  $J=2.5, 8.1\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s).

#### 参考例 4 4

2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル  
(400mg, 1.83mmol)をDMF(8ml)に溶解し炭酸カリウム(507mg, 3.67mmol)、シクロ  
10 ヘキシルメチルプロミド(0.511ml, 3.66mmol)を加えて室温で23時間、100℃で6  
時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に水を加え酢酸エチル( $\times 3$ )で抽出した。  
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグ  
ラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/19)に付した。目的画分を減  
圧濃縮し残留物をヘキサンを加えて不溶物を濾取した。不溶物をヘキサンで洗浄  
15 後、減圧乾燥して 2-シクロヘキシルメチルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシク  
ロヘプテン-8-カルボン酸メチル(452mg, 1.44mmol, 78%)を得た。

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9-2.1 (13H, m), 2.55-2.8 (4H, m), 3.74 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ),  
3.81 (3H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=2.5, 8.1\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.04 (1H,  
20 d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, s).

#### 参考例 4 5

2-シクロヘキシルメチルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カ  
ルボン酸メチル(425mg, 1.35mmol)をメタノール(5ml)とTHF(5ml)の混合溶媒に溶  
解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加えて50℃で6時間攪拌した。0℃で 1N  
25 塩酸(4ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減  
圧乾燥して 2-シクロヘキシルメチルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプ  
テン-8-カルボン酸(389mg, 1.29mmol, 96%)を得た。

#### 実施例 1 5 (化合物 1 5 の製造)

2-シクロヘキシルメチルオキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カ

- ルボン酸(170mg, 0.57mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(150mg, 0.68mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(84mg, 0.62mmol)、DMF(6ml)の混合物に0℃で1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(217mg, 1.13mmol)、トリエチルアミン(0.237ml, 1.70mmol)を加えて室温で4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物を酢酸エチル(10ml)に溶解した。0℃で4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 0.285ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して2-シクロヘキシルメチルオキシ-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド塩酸塩(化合物15)(258mg, 0.48mmol, 85%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1601, 1522  $\text{cm}^{-1}$ .

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.9-1.4 (5H, m), 1.5-2.2 (12H, m), 2.4-2.65 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.65-2.8 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.77 (2H, d, J=5.8Hz), 3.9-4.1 (2H, m), 4.12 (1H, d, J=12.4Hz), 4.43 (1H, d, J=12.4Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 6.94 (1H, d, J=2.5Hz), 7.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 10.14 (1H, s).

#### 20 参考例46

- トリフェニルホスフィン(1.18g, 4.50mmol)、シクロヘキサノール(0.468ml, 4.50mmol)、2-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(327mg, 1.50mmol)をTHF(6ml)に溶解し、0℃でジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.886ml, 4.50mmol)のTHF(4ml)溶液を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル45g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25)に付した。目的画分を減圧濃縮して2-シクロヘキシルオキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(434mg, 1.44mmol, 96%)を得た。

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-2.1 (12H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.1-4.3 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.7, 8.1Hz), 6.85 (1H, d, J=2.7Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64 (1H, s).

#### 参考例 47

- 5 2-シクロヘキシルオキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(412mg, 1.37mmol)をメタノール(5ml)と THF(5ml)の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4.0ml)を加えて 50℃で 6 時間攪拌した。0℃で 1N 塩酸(4.0ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-シクロヘキシルオキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(388mg, 1.35mmol, 99%)を得た。

#### 実施例 16 (化合物 16 の製造)

- 2-シクロヘキシルオキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.59mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(157mg, 0.71mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(96mg, 0.71mmol)、DMF(8ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(228mg, 1.19mmol)、トリエチルアミン(0.248ml, 1.78mmol)を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジイソプロピルエーテルを加えて不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して 2-シクロヘキシルオキシ-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド(化合物 16)(248mg, 0.51mmol, 85%)を得た。

- 25 IR (KBr): 1651, 1601, 1514 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-2.25 (16H, m), 2.21 (3H, s), 2.5-2.85 (5H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 4.1-4.3 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.7, 8.2Hz), 6.85 (1H, d, J=2.7Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, s).

## 参考例 4 8

トリフェニルホスフィン(2361mg, 9.00mmol)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(1812mg, 9.00mmol)、2-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(655mg, 3.00mmol)をTHF(15ml)に溶解し、  
5 0℃でジイソプロピルアゾジカルボキシレート(1.772ml, 9.00mmol)のTHF(2ml)溶液を加えて室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 70g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/9→1/7)に付した。目的画分を減圧濃縮して2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(1270mg)を得た。

10 IR (KBr): 1698  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.6-2.1 (6H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.2-3.45 (2H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.35-4.55 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=2.7, 8.3\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s).

## 15 参考例 4 9

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(1245mg, 3.10mmol)をメタノール(10ml)とTHF(10ml)の混合溶媒に溶解し1N水酸化ナトリウム水溶液(9.3ml)を加えて室温で23時間攪拌した。0℃で1N塩酸(9.3ml)を加え減圧濃縮後、水を加え  
20 不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(1150mg, 2.97mmol, 96%)を得た。

## 実施例 1 7 (化合物 1 7 の製造)

2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(1088mg, 2.81mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン塩酸塩(742mg, 3.37mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(455mg, 3.37mmol)、DMF(30ml)の混合物に0℃で  
25 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1077mg, 5.62mmol)、トリエチルアミン(1.174ml, 8.42mmol)を加えて室温で3日間攪拌し

た。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(160ml)を加え飽和重曹水(40ml, 20ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 70g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し 2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-N-  
 5 [4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 17) (1446mg, 2.45mmol, 87%)を得た。

IR (KBr): 1694, 1667, 1599, 1514  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.5-2.0 (8H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.5-2.85 (5H, m), 3.2-3.45 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.35-4.5 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=2.6, 8.2\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s).

#### 参考例 50

15 トリフェニルホスフィン(1.18g, 4.50mmol)、テトラヒドロピラン-4-オール(0.429ml, 4.50mmol)、2-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(327mg, 1.50mmol)を THF(10ml)に溶解し、0℃でジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.886ml, 4.50mmol)の THF(2ml)溶液を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ  
 20 ゲル 45g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/25)に付した。目的画分を減圧濃縮して 2-[(テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸メチル(427mg, 1.41mmol, 94%)を得た。

IR (KBr): 1709  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (4H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 3.5-3.65 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.9-4.05 (2H, m), 4.35-4.55 (1H, m), 6.79 (1H, dd,  $J=2.4, 8.3\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s).

#### 参考例 51

2-[(テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘブ

- テン-8-カルボン酸メチル(406mg, 1.34mmol)をメタノール(7ml)と THF(7ml)の混合溶媒に溶解し 1N 水酸化ナトリウム水溶液(4.0ml)を加えて 60℃で 5 時間攪拌した。0℃で 1N 塩酸(4.0ml)を加え減圧濃縮後、水を加え不溶物を濾取した。不溶物を水で洗浄し減圧乾燥して 2-[(テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(370mg, 1.28mmol, 96%)を得た。

#### 実施例 18 (化合物 18 の製造)

- 2-[(テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸(170mg, 0.59mmol)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン 2 塩酸塩(190mg, 0.65mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(96mg, 0.71mmol)、DMF(8ml)の混合物に 0℃で 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(226mg, 1.18mmol)、トリエチルアミン(0.411ml, 2.95mmol)を加えて室温で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(40ml)を加え飽和重曹水(10ml, 5ml×2)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物を酢酸エチル(10ml)に溶解した。0℃で 4N 塩化水素(酢酸エチル溶液, 0.6ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して 2-[(テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド塩酸塩(化合物 18) (264mg, 0.50mmol, 85%)を得た。

IR (KBr): 1649, 1597, 1522  $\text{cm}^{-1}$ .

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.45-2.2 (10H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.65-2.8 (2H, m), 3.2-3.55 (5H, m), 3.75-4.1 (4H, m), 4.12 (1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 4.45-4.65 (1H, m), 6.86 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.55 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 参考例 52

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキサ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(400mg)、4-プロポキシフェネチルアルコール

(537mg)、トリフェニルホスフィン(782mg)のTHF(10ml)溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)(1.36ml)を加え、室温で24時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:1)で分離精製し、7-[ (4-プロポキシフェネチル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(1.2g)を得た。

7-[ (4-プロポキシフェネチル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(1.2g)のTHF/メタノール(10/5ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(622mg)の水溶液(2.1ml)を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-[ (4-プロポキシフェネチル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(330mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.62-1.80 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.28 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz).

### 参考例53

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(400mg)、3-プロポキシベンジルアルコール(495mg)、トリフェニルホスフィン(782mg)のTHF(10ml)溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)(1.36ml)を加え、室温で24時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン1:2)で分離精製し、7-(3-プロポキシベンジルオキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4

ーカルボン酸メチル (650 mg) を得た。

7- [(3-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジ  
ヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (650 mg) のTHF/  
メタノール (5/2, 5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (622 mg) の水  
5 溶液 (2, 1 ml) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸  
エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。  
有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析  
出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無  
色の結晶として7- [(3-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ  
10 -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (379 mg) を得  
た。

m. p. 205-206 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.82 (2H, m),  
2.87-2.93 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.22 (2H, s),  
15 6.88-6.93 (1H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 7.30 (1H,  
t, J=8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.7 Hz).

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 62.67; H, 5.51; Found. C, 62.35; H, 5.45.

#### 参考例 5 4

7-ヒドロキシー-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
20 -4-カルボン酸メチル (400 mg)、2-プロポキシベンジルアルコール (5  
37 mg)、トリフェニルホスフィン (782 mg) のTHF (10 ml) 溶液  
に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液) (1.36 ml)  
を加え、室温で22時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフ  
イー (酢酸エチル/ヘキサン1:2) で分離精製し、7- [(2-プロポキシベ  
25 ンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
-4-カルボン酸メチル (0.67 g) を得た。

7- [(2-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジ  
ヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.67 g) のTHF/  
メタノール (10/5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (622 mg) の水溶

液 (2.1 ml) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[(2-プロポキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (270 mg) を得た。

m.p. 157-160 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.64-1.82 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.20 (2H, s), 6.96 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.28-7.44 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 62.67 ; H, 5.51 ; Found. C, 62.40 ; H, 5.38.

#### 実施例 19 (化合物 19 の製造)

7-[(4-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180 mg) の THF (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.063 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、室温で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (105 mg) およびトリエチルアミン (0.18 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で5時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:2) および再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-7-[(4-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 19) (153 mg) を得た。

m.p. 157-158 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.62-1.86 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.71 (1H, m), 2.99-3.13 (4H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.63-3.70 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.97-4.09 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.84-6.95 (4H, m), 7.18 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.94 ; H, 6.84 ; N, 4.53 ; Found. C, 68.13 ; H, 6.83 ; N, 4.49.

#### 実施例 20 (化合物 20 の製造)

7-[(3-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジ  
 10 ヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180mg) の THF (5ml)  
 溶液に、室温で塩化チオニル (0.065ml) 及び DMF (1滴) を加えて 1  
 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10ml) に溶解させ、  
 室温で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]  
 アニリン (108mg) およびトリエチルアミン (0.19ml) の THF (2  
 15 ml) 溶液に滴下した。室温で 67 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出  
 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮  
 後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3) および  
 再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[N-メチル  
 20 -プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-  
 ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 20) (204mg) を得た。

m. p. 197-199 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.64-1.87 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.54-2.72 (1H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.85-7.07 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.30-7.34 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz).

元素分析 C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.53 ; H, 6.67 ; N, 4.63 ; Found. C, 67.49 ; H, 6.63 ; N, 4.46.



## 実施例 21 (化合物 21 の製造)

7-[(2-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジ  
ヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(180mg)のTHF(5ml)  
溶液に、室温で塩化チオニル(0.065ml)及びDMF(1滴)を加えて1  
5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(10ml)に溶解させ、  
室温で4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]  
アニリン(108mg)およびトリエチルアミン(0.18ml)のTHF(2  
ml)溶液に滴下した。室温で2日間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し  
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、  
10 残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:3)および再結  
晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶としてN-[4-[N-メチル-  
N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[(2-  
プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-  
ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物21)(139mg)を得た。

15 m.p. 190-192 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.87 (6H, m), 2.20 (3H,  
s), 2.55-2.73 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.31-3.43 (2H, m), 3.57 (2H,  
s), 3.68 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.00 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.98-4.10 (2H, m), 5.21  
(2H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.21 (1H, s),  
20 7.28-7.41 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4  
Hz).

元素分析 C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.53; H, 6.67; N, 4.63; Found. C, 67.69;  
H, 6.65; N, 4.53.

## 参考例 55

25 2-ヒドロキシ-5-ブロモベンジルアルコール(3.00g)、2-ブロモ  
-4'-メチルアセトフェノン(3.50g)及び炭酸カリウム(2.45g)  
のアセトン(50ml)混合液を、80°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却後、  
ろ過によって固体を除き、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢  
酸エチル/ヘキサン2:3→1:1)で分離精製し、無色の結晶として2-[4

—プロモ—2—(ヒドロキシメチル)フェノキシ]—1—(4—メチルフェニル)—1—エタノン (3.60 g) を得た。

m.p. 125–127 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.44 (3H, s), 3.43 (1H, t, J=6.8 Hz), 4.73 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.36 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24–7.36 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3412, 1686, 1606, 1483, 1412, 1234, 1018, 810 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br Calcd. C, 57.33 ; H, 4.51 ; Br, 23.84 ; Found. C, 57.33 ; H, 4.41 ; Br, 23.86.

#### 10 参考例 5 6

2—[4—プロモ—2—(ヒドロキシメチル)フェノキシ]—1—(4—メチルフェニル)—1—エタノン (3.00 g) のアセトニトリル (20 ml) 溶液に、室温でトリフェニルホスフィン臭化水素塩 (3.17 g) を加え、窒素雰囲気下で2日間加熱還流した。室温まで冷却後、ジエチルエーテルを加え生じた結晶をろ過によって集め、無色の結晶として臭化[5—プロモ—2—[2—(4—メチルフェニル)—2—オキソエトキシ]ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウム (5.94 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.44 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.29 (2H, d, J=14.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25–7.39 (4H, m), 7.52–7.81 (15H, m), 7.88 (2H, d, J=8.2 Hz).

IR (KBr) 1691, 1489, 1437, 1234, 1120, 816, 748, 717, 689, 505 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 5 7

臭化[5—プロモ—2—[2—(4—メチルフェニル)—2—オキソエトキシ]ベンジル] (トリフェニル) ホスホニウム (5.53 g) のエタノール (20 ml) 懸濁液に、室温で20%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液 (2.85 g) を加え24時間攪拌した。反応系に水 (15 ml) を加えた後、固体をろ過によって集め、水で洗浄した。再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として6—プロモ—3—(4—メチルフェニル)—2H—1—ベンゾピラン (2.16 g) を得た。

m. p. 143 °C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (3H, s), 5.15 (2H, d, J=1.4 Hz), 6.69-6.74 (2H, m), 7.16-7.28 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 1479, 1217, 898, 813 cm<sup>-1</sup>

- 5 元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>OBr Calcd. C, 63.81 ; H, 4.35 ; Br, 26.53 ; Found. C, 63.67 ; H, 4.37 ; Br, 26.50.

#### 参考例 58

- 窒素雰囲気下、6-ブロモ-3-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾ  
ピラン (0.5 g) の THF (15 ml) 溶液に、-78 °C で 1.6 M ブチルリ  
10 チウム (ヘキサン溶液) (1.14 ml) を加えた。-78 °C で 1 時間攪拌した  
後、反応系にドライアイスを加え、さらに 1 時間攪拌した。1 N 塩酸 (10 ml)  
を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネ  
シウムで乾燥した。減圧下濃縮して生じた結晶をろ過によって集め、結晶をジエ  
チルエーテル及びヘキサンで洗浄し、無色の結晶として 3-(4-メチルフェニ  
15 ル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 (218 mg) を得た。

m. p. 255 °C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (3H, s), 5.27 (2H, d, J=1.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.2 Hz).

- 20 IR (KBr) 2976, 1676, 1302, 1223, 806 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 76.68 ; H, 5.30 ; Found. C, 76.47 ; H, 5.37.

#### 実施例 22 (化合物 22 の製造)

- 3-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 (13  
0 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.07 m  
25 l) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を  
THF (20 ml) に溶解させ、0 °C で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ  
ピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (118 mg)、およびトリエチル  
アミン (0.15 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した  
水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を再結晶（エタノール）によって精製し、淡黄色の結晶として3-（4-メチルフェニル）-N-〔4-〔N-メチル-N-（テトラヒドロピラン-4-イル）アミノメチル〕フェニル〕-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボキサミド（化合物22）（162mg）

5 を得た。

m. p. 230-235 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.84 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.56-2.74 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.99-4.10 (2H, m), 5.26 (2H, d, J=1.6 Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.30-7.37 (4H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.72 (1H, br s).

10

IR (KBr) 3305, 2947, 2843, 1647, 1599, 1518, 1491, 1406, 1315, 1238, 1140, 810 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 76.31 ; H, 6.92 ; N, 5.93 ; Found. C, 76.31 ; H, 7.02 ; N, 5.88.

15 参考例59

ナトリウムエトキシド（20%エタノール溶液、22.2g）のトルエン（100ml）溶液に0℃で、4-プロモベンズアルデヒド（10g）及びアジド酢酸エチル（7.0g）のトルエン（50ml）溶液を10分以上かけて加えた。

室温で2時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水

20 で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン1:19）で分離精製し、黄色の油状物として（Z）-2-アジド-3-（4-プロモフェニル）-アクリル酸エチル（6.24g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.83 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.6 Hz).

25

IR (neat) 2121, 1713, 1398, 1379, 1315, 1281, 1250, 1076, 1011, 824 cm<sup>-1</sup>

参考例60

（Z）-2-アジド-3-（4-プロモフェニル）アクリル酸エチル（6.24g）のキシレン（200ml）溶液を、4時間加熱還流した。室温まで冷却後、

減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をキシレン及びヘキサンで洗浄し、無色の結晶として6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (3.21 g) を得た。

m. p. 187-188 °C

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.41 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 8.78-8.97 (1H, m).

IR (KBr) 3321, 1695, 1522, 1315, 1240, 1201, 1020, 822, 763, 733 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>Br Calcd. C, 49.28 ; H, 3.76 ; N, 5.22 : Found. C, 49.45 ; H, 3.63 ; N, 5.06.

#### 10 参考例 6 1

アルゴン雰囲気下、6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (2.5 g)、4-メチルフェニルホウ酸 (1.39 g) 及び炭酸カリウム (2.58 g) のトルエン/エタノール/水 (90/9/9 ml) 混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.32 g)

- 15 を加え、18時間加熱還流した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:5 → 1:2 → 1:1) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色の結晶として6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (1.92 g) を得た。

#### 20 m. p. 163-165 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 4.42 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=8.4, 1.6 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.86-8.98 (1H, m).

IR (KBr) 3290, 1689, 1520, 1333, 1282, 1217, 820, 795 cm<sup>-1</sup>

- 25 元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> Calcd. C, 77.40 ; H, 6.13 ; N, 5.01 : Found. C, 77.48 ; H, 6.21 ; N, 4.89.

#### 参考例 6 2

6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (0.6 g) のエタノール/THF (10/10 ml) 混合溶液に、室温で2N水酸化

ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え 6 4 時間攪拌した。反応系に 1 N 塩酸 (1 5 ml) を加えた後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として

5 6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (509 mg) を得た。

m. p. 260 °C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=1.8

10 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.81 (1H, s).

IR (KBr) 3410, 1666, 1525, 1439, 1273, 1215, 800 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> Calcd. C, 76.48 ; H, 5.21 ; N, 5.57 ; Found. C, 76.66 ; H, 5.05 ; N, 5.34.

#### 実施例 23 (化合物 23 の製造)

15 6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸 (200 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.35 ml) 及び DMF を 1 滴加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (20 ml) に溶解させ、0 °C で 4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (193 mg)、およびトリエチルアミン (0.22 ml) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 6-(4-メチルフェニル)-N-[4-

20 -[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物 23) (97 mg) を得た。

m. p. 246-250 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45-1.79 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.46-2.69 (1H, m), 3.19-3.38 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.84-3.96 (2H, m),

7.24-7.46 (6H, m), 7.57 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.66 (1H, s), 7.69-7.80 (3H, m),  
10.20 (1H, s), 11.78 (1H, s).

IR (KBr) 3298, 1655, 1601, 1537, 1333, 812  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 76.19 ; H, 6.92 ; N, 9.19 ; Found. C,

5 76.01 ; H, 6.81 ; N, 9.12.

### 参考例 6 3

6 - (4-メチルフェニル) - 1H-インドール-2-カルボン酸エチル (0.9 g) の DMF (10 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%, 0.14 g) を加え、15分攪拌した。反応系にヨウ化メチル (0.22 ml) を加え、  
10 室温で3時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1 : 4) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって、無色の結晶として1-メチル-6 - (4-メチルフェニル) - 1H-インドール-2-カルボン酸エチル (0.80 g)  
15 を得た。

m. p. 98-99 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.41 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.4$  Hz), 7.54-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

20 IR (KBr) 1705, 1504, 1400, 1223, 1153, 1084, 822, 798  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  Calcd. C, 77.79 ; H, 6.53 ; N, 4.77 ; Found. C, 77.99 ; H, 6.50 ; N, 4.60.

### 参考例 6 4

1-メチル-6 - (4-メチルフェニル) - 1H-インドール-2-カルボン酸エチル (0.7 g) のエタノール/THF (20/10 ml) 混合溶液に、室温で2N水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、24時間攪拌した。反応系に1N塩酸 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、

無色の結晶として1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(600mg)を得た。

m. p. 259 °C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.36 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.23 (1H, s), 7.29  
5 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J=8.4, 1.4 Hz), 7.66-7.74 (3H, m), 7.80 (1H, s).

IR (KBr) 2916, 1680, 1512, 1470, 1433, 1257, 1228, 920, 820, 798 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> Calcd. C, 76.96 ; H, 5.70 ; N, 5.28 : Found. C, 76.87 ;  
H, 5.76 ; N, 5.22.

#### 10 実施例 24 (化合物24の製造)

1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸(200mg)のTHF(10ml)溶液に、室温でオキサリルクロリド(0.20ml)及びDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、  
残渣をTHF(30ml)に溶解させ、0℃で4-[N-メチル-N-(テトラ  
15 ヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(183mg)、およびトリ  
エチルアミン(0.21ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えた後、減圧下濃縮し、析出物をろ過によって集めた。エタノール及び酢酸エチルで洗浄し、粗生成物を得た。再結晶(エタノール)によって  
20 精製し、無色の結晶として1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-N-[4  
-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド(化合物24)(298mg)を得た。

m. p. 225-226 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-1.83 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s),  
25 2.56-2.75 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.98-4.11 (2H, m), 4.14  
(3H, s), 7.02 (1H, s), 7.26-7.36 (4H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz),  
7.57-7.61 (5H, m), 7.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, s).

IR (KBr) 3298, 1647, 1516, 1462, 1389, 1300, 1250, 1142, 810 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Calcd. C, 77.06 ; H, 7.11 ; N, 8.99 : Found. C, 76.98 ;



H, 7.02 ; N, 8.99.

参考例 6 5

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (280mg) のメタノール (20ml) / 酢酸 (10ml) 懸濁液に 10%パラジウム炭素 (50% 含水, 70mg) を加えた。水素ガスを注入し室温で 17 時間、50℃で 3 時間攪拌後、触媒をろ去した。ろ液を濃縮し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、7-(4-メチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (187mg) を無色結晶として得た。

10 m.p. 182-184℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.2-2.3 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.05-3.3 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.6), 7.22 (2H, d, J = 8.2), 7.3-7.4 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.4).

IR (KBr) 1692, 1491, 1310, 1250, 1227, 1051, 964, 814cm<sup>-1</sup>

15 元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 76.57; H, 6.43; Found. C, 76.48; H, 6.30.

実施例 2 5 (化合物 2 5 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (141mg)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (110mg) の DMF (4ml) 溶液に氷冷下、シアノりん酸ジエチル (0.08ml)、トリエチルアミン (0.08ml) を加えた。0℃で 30 分間、室温で 8 時間攪拌後、氷冷下、重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=4/1) により精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、N-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)] アミノメチル] フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボアミド (化合物 2 5) (43mg) を無色結晶として得た。

m.p. 172-174℃

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.4-2.0 (4H, m), 2.15-2.45 (2H, m), 2.38 (6H, s), 2.65-2.85 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (3H, m), 3.7-3.9 (3H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 7.05 (2H, d,  $J = 8.8$ ), 7.22 (2H, d,  $J = 8.2$ ), 7.3-7.5 (5H, m), 7.6-7.75 (2H, m).

5 IR (KBr) 1665, 1609, 1541, 1491, 1418, 1252, 1061,  $818\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 6 6

濃硫酸 (30 ml) に 1, 4-ジブロモベンゼン (25 g) を加え溶解した。次いで、氷冷下、濃硫酸 (30 ml) / 硝酸 (8.9 ml) の混合液を滴下した。室温で 14 時間後、氷水に注ぎ、炭酸カリウムを加え、酢酸エチルより抽出した。

10 重曹水、食塩水で順次洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製し、1, 4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン (13.3 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.56 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.6$ ), 7.62 (d, 1H,  $J = 8.6$ ), 7.99 (d, 1H,  $J = 2.2$ ).

15 IR (KBr) 1537, 1458, 1352,  $1034\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 6 7

1, 4-ジブロモ-2-ニトロベンゼン (5.4 g) の THF (300 ml) に液化窒素/ジエチルエーテル浴で  $-100^\circ\text{C}$  に冷却下フェニルリチウム (11.7 ml) を滴下した。30 分間攪拌後、DMF (5.9 ml) を滴下し、ドライ

20 アイス/アセトン浴に変え、1 時間攪拌した。1N 硫酸 (40 ml) を加え、酢酸エチルより抽出した。食塩水で洗浄し、乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/8) により精製し、4-ジブロモ-2-ニトロベンズアルデヒド (3.53 g) を茶色固体として得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.85 (d, 1H,  $J = 8.2$ ), 7.94 (dd, 1H,  $J = 1.8, 8.2$ ), 8.27 (d, 1H,  $J = 1.8$ ), 10.39 (s, 1H).

IR (KBr) 1699, 1595, 1559, 1534, 1346, 1190, 878,  $820\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 6 8

4-ジブロモ-2-ニトロベンズアルデヒド (1.89 g) に 4-メチルフェ

ニルほう酸 (1.23 g)、2 M炭酸カリウム溶液 (10 ml)、エタノール (10 ml)、トルエン (30 ml) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (380 mg) を加え一晩還流した。酢酸エチルより抽出し、水、食塩水で順次洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9) により精製し、4-(4-メチルフェニル)-2-ニトロベンズアルデヒド (1.17 g) を淡茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.44 (s, 3H), 7.33 (d, 2H, J = 8.4), 7.57 (d, 2H, J = 8.4), 7.96 (dd, 1H, J = 1.6, 8.2), 8.04 (d, 1H, J = 8.2), 8.29 (d, 1H, J = 1.6), 10.44 (s, 1H).

IR (KBr) 1696, 1609, 1534, 1520, 1350, 1188, 814cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 69

4-(4-メチルフェニル)-2-ニトロベンズアルデヒド (590 mg) の THF (50 ml) 溶液に亜二チオン酸ナトリウム (2.66 g) / 水 (25 ml) 溶液を加えた。室温で10分間攪拌後、酢酸エチルより抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮し、2-アミノ-4-(4-メチルフェニル) ベンズアルデヒド (0.26 g) を淡茶色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.41 (s, 3H), 5.8-6.4 (br., 2H), 6.84 (d, 1H, J = 1.6), 6.98 (dd, 1H, J = 1.6, 8.2), 7.26 (d, 2H, J = 8.2), 7.45-7.6 (m, 3H), 9.89 (s, 1H).

IR (KBr) 1671, 1620, 1591, 1539, 1393, 1208, 1192, 795cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 70

2-アミノ-4-(4-メチルフェニル) ベンズアルデヒド (0.23 g)、ピルビン酸 (192 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に水酸化ナトリウム (349 mg) / メタノール (20 ml) 溶液を加えた。50-60℃で9時間攪拌後、濃縮した。水で抽出し、ジエチルエーテルで2回洗浄し、水層に1N塩酸を加えpH 1-2とした。酢酸エチルより抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール = 4/1) により精製し、4-(4-メチルフェニル)-2-アミノベンズアルデヒド (0.12 g) を淡茶色粉末として得た。

エニル) キノリン-2-カルボン酸 (117mg) をオレンジ色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.40 (s, 3H), 7.37 (d, 2H,  $J = 8.2$ ), 7.80 (d, 2H,  $J = 8.2$ ), 8.0-8.2 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 8.0$ ).

IR (KBr) 1620, 1555, 1454, 1404, 1173, 816 $\text{cm}^{-1}$

#### 5 実施例 26 (化合物 26 の製造)

- 4-(4-メチルフェニル) キノリン-2-カルボン酸 (100mg) の THF (5ml) 溶液に氷冷下、DMF (1滴)、塩化オキサリル (0.04ml) を加え、0℃で 30分間攪拌した。一方、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] アニリン (92mg) の THF (5ml) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.33ml)、次いで上記調整した酸クロ
- 10 溶液を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=9/1) に
- 15 より精製し、さらに酢酸エチル/ジエチルエーテルより再結晶し、N-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) ] アミノメチル] フェニル
- 20 -7-(4-メチルフェニル) キノリン-2-カルボアミド (化合物 26) (27mg) を無色結晶として得た。

m.p. 148-150℃

- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.6-1.9 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (s, 3H),
- 20 2.6-2.8 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 7.35 (d, 2H,  $J = 7.8$ ), 7.39 (d, 2H,  $J = 7.8$ ), 7.74 (d, 2H,  $J = 7.8$ ), 7.85 (d, 2H,  $J = 7.8$ ), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.08 (d, 1H,  $J = 8.8$ ), 8.26 (d, 1H,  $J = 8.2$ ),
- 8.45-8.5 (m, 1H), 8.51 (d, 1H,  $J = 8.2$ ).

IR (KBr) 1678, 1522, 1497, 1410, 812 $\text{cm}^{-1}$

- 25 元素分析  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 76.80; H, 6.75; N, 8.96; Found. C, 76.84; H, 6.59; N, 8.86.

#### 実施例 27 (化合物 27 の製造)

3-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 (150mg) の THF (10ml) 溶液に、室温でオキサリルクロリド (0.07

m l) を加え、引き続きDMFを1滴加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (20 ml) に溶解させ、0℃で1-(4-アミノベンジル) ホスホリナン-1-オキシド (138 mg)、およびトリエチルアミン (0.16 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応系を激しく攪拌した水に加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣を再結晶 (エタノール) によって精製し、淡黄色の結晶として3-(4-メチルフェニル)-N-(4-ペンタメチレンホスホリルメチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボキサミド (化合物27) (204 mg) を得た。

10 m. p. 235 °C (dec.)

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-2.16 (10H, m), 2.39 (3H, s), 3.15 (2H, d, J=13.6 Hz), 5.25 (2H, d, J=1.4 Hz), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.18-7.29 (4H, m), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.62-7.70 (4H, m), 8.21-8.32 (1H, m). IR (KBr) 3226, 1645, 1603, 1541, 1514, 1491, 1410, 1329, 1201, 1165, 1134,

15 837 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P·0.3H<sub>2</sub>O Calcd. C, 73.03 ; H, 6.47 ; N, 2.94 ; Found. C, 73.07 ; H, 6.57 ; N, 2.87.

#### 実施例28 (化合物28の製造)

3-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボキサミド (80 mg) のDMF (30 ml) 溶液に、室温でヨウ化メチル (0.04 ml) を加え、3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加えて生じた結晶をろ過によって集め、淡黄色の結晶としてヨウ化-N,N-ジメチル-N-[4-[3-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボニル] アミノ] ベンジル]-4-テトラヒドロピラニルアンモニウム (化合物28) (87 mg) を得た。

m. p. 215-218 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75-2.00 (2H, m), 2.10-2.23 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.89 (6H, s), 3.26-3.43 (2H, m), 3.49-3.68 (1H, m), 4.01-4.12 (2H, m),

4.47 (2H, s), 5.29 (2H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.26 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.48-7.57 (4H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.34 (1H, s).

IR (KBr) 3273, 1647, 1597, 1524, 1493, 1323, 810  $\text{cm}^{-1}$

- 5 元素分析  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{I} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 58.90 ; H, 5.96 ; N, 4.43 : Found. C, 58.85 ; H, 5.66 ; N, 4.48.

#### 参考例 7 1

- 氷冷下硫酸 (28 ml) を酢酸 (42 ml) 中に滴下し、ついで N-(2-(4-  
10 ープロモフェニル)エチル)トリフルオロアセトアミド (7.8 g) とパラホル  
ムアミド (1.27 g) を加え、窒素雰囲気下、一晩攪拌した。反応液を氷水中  
に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩  
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、  
7-プロモ-2-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキ  
ノリン (8.1 g) 無色オイルとして得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.87-2.94 (2H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 4.72 (0.7H, s),  
4.77 (1.3H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 7.27-7.37 (2H, m).

IR(neat)  $\nu$ : 2907, 1696  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 7 2

- 7-プロモ-2-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソ  
20 キノリン (8.1 g)、4-メチルフェニルほう酸 (3.9 g)、2M炭酸カリ  
ウム水溶液 (40 ml)、エタノール (40 ml) にトルエン (100 ml) を  
加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。テトラキストリフェニルホ  
スフィンパラジウム (1.26 g) を加え、アルゴン雰囲気下、4.5時間還流  
した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ  
25 シウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣にメタノール (200 ml)、  
2M炭酸カリウム水溶液 (50 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮  
後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、1N塩酸で逆抽出した。水層を1  
N水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性とした後、食塩で飽和し酢酸エチ  
ルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾

燥した。減圧下、溶媒を留去し、7-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (4.2 g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.39 (3H, s), 2.83 (1.5H, t, J=6.0Hz), 2.91-2.93 (1H, m), 3.17 (1.5H, t, J=6.0Hz), 3.33 (0.5H, s), 3.82 (0.5H, s), 4.08 (1.5H, s),

5 7.13-7.25 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J=1.8, 7.8), 7.44-7.49 (2H, m).

IR(KBr) ν: 2919, 1427cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N·0.1H<sub>2</sub>O: C, 85.37; H, 7.70; N, 6.22. Found C, 85.34; H, 7.57; N, 6.10.

#### 参考例 7 3

10 4-(クロロメチル)フェニルイソシアナート (0.38 g) のテトラヒドロフラン溶液を7-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.5 g) のテトラヒドロフラン溶液中に氷冷下滴下した。1時間攪拌後、溶媒を留去し、4-(7-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テ

15 82 g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.40 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=5.8Hz), 3.77 (2H, t, J=6.1Hz), 4.57 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.48 (1H, br), 7.23-7.30 (4H, m), 7.34-7.49 (7H, m).

IR(KBr) ν: 3303, 3023, 1645cm<sup>-1</sup>.

20 Anal. calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O: C, 73.07; H, 5.98; N, 7.10. Found C, 73.04; H, 5.86; N, 7.10.

#### 参考例 7 4

氷冷下、塩化オキサリル (0.4 ml) を4-ブロモメチルフェニル酢酸 (0.52 g) のジクロロメタン (4 ml) 懸濁液に加えた。ついでジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣のテトラヒドロフラン溶液を7-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (0.5 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.5 ml) のテトラヒドロフラン溶液中に氷冷下滴下した。室温で30分間攪拌後、酢酸エチルを加え、沈殿物をろ去した。ろ液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ

ムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-(4-ブロモメチルフェニルアセチル)-7-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.7g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.39 (3H, s), 2.75 (1.1H, t, J=5.9Hz), 2.89 (0.9H, t, J=6.0Hz), 3.69 (1.1H, t, J=5.9Hz), 3.82 (2H, s), 3.88 (0.9H, t, J=6.0Hz), 4.44-4.57 (2H, m), 4.66 (0.9H, s), 4.82 (1.1H, s), 7.13-7.47 (11H, m).

IR(neat)  $\nu$ : 3023, 2922, 1642cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例29 (化合物29の製造)

4-(7-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボニルアミノ)ベンジルクロリド(0.2g)、1-メチルピペリジン(0.19ml)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かし、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え析出物をろ取した。エタノールから再結晶し、塩化1-メチル-1-(4-(7-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)カルボニルアミノ)ベンジル)ピペリジニウム(化合物29)(0.23g)を無色結晶として得た。

mp 179-180°C(dec.).

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.45-1.65 (2H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.86-2.92 (5H, m), 3.24-3.32 (4H, m), 3.76 (2H, t, J=5.9Hz), 4.48 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.25-7.29 (3H, m), 7.38-7.49 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.2Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 8.91 (1H, br).

IR(KBr)  $\nu$ : 3364, 3285, 2948, 1663cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O·H<sub>2</sub>O: C, 70.92; H, 7.54; N, 8.27. Found C, 70.97; H, 7.80; N, 8.03.

#### 25 実施例30 (化合物30の製造)

4-(7-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボニルアミノ)ベンジルクロリド(0.2g)、1-エチルピペリジン(0.21ml)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かし、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え析出物をろ取



し、塩化1-エチル-1-(4-(7-(4-メチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)カルボニルアミノ)ベンジル)ピペリジニウム(化合物0)(0.24g)を淡赤色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.65 (2H, m), 1.75-1.95  
5 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=5.6Hz), 3.10-3.33 (6H, m), 3.76 (2H, t, J=5.6Hz), 4.45 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.24-7.29 (3H, m), 7.35-7.48 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.2Hz), 7.65 (2H, d, J=8.4Hz), 8.91 (1H, br).

IR(KBr)  $\delta$ : 3236, 2948, 1651cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O·0.8H<sub>2</sub>O: C, 71.81; H, 7.70; N, 8.10. Found C, 71.87;  
10 H, 7.79; N, 7.91.

#### 実施例31(化合物31の製造)

2-(4-ブロモメチルフェニルアセチル)-7-(4-メチルフェニル)-  
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(0.2g)、1-メチルピペリジ  
ン(0.17ml)をジメチルホルムアミド(5ml)に溶かし、窒素雰囲気下、  
15 室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え析出物をろ取した。エタ  
ノールに溶かし溶媒を留去し、臭化1-メチル-1-(4-(7-(4-メチ  
ルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)カルボ  
ニルメチル)ベンジル)ピペリジニウム(化合物31)(0.24g)を無色ア  
モルファスとして得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.40-1.70 (2H, m), 1.78-1.91 (4H, m), 2.34 (3H, s),  
2.77-2.88 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.21-3.27 (4H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 3.90  
(2H, s), 4.53 (2H, d, J=8.0Hz), 4.76 (2H, d, J=20.8Hz), 7.20-7.30 (3H, m),  
7.39-7.56 (8H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 3345, 2942, 1636cm<sup>-1</sup>.

25 Anal. calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>2</sub>O·0.5H<sub>2</sub>O: C, 68.63; H, 7.06; N, 5.16. Found C, 68.54;  
H, 7.06; N, 4.95.

#### 実施例32(化合物32の製造)

2-(4-ブロモメチルフェニルアセチル)-7-(4-メチルフェニル)-  
1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(0.2g)、1-エチルピペリジ

ン (0.19 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルを加え析出物をろ取した。エタノールに溶かし溶媒を留去し、臭化1-エチル-1-(4-(7-(4-メチルフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)カルボ

5 ニルメチル)ベンジル)ピペリジニウム (化合物32) (0.23 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.65 (2H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 3.20-3.33 (6H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.49 (2H, d, J=8.4Hz), 4.76 (2H, d, J=22.0Hz), 7.23-7.27

10 (3H, m), 7.40-7.56 (8H, m).

IR(KBr) ν: 3353, 2942, 1638cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O·0.5H<sub>2</sub>O: C, 69.06; H, 7.24; N, 5.03. Found C, 68.82; H, 7.38; N, 4.78.

#### 参考例75

15 4-メトキシベンジルアミン (4.12 g) とテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (3.00 g) の1,2-ジクロロエタン (50 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.99 g) を加えた。室温で2時間攪拌後、37%ホルマリン (2.5 ml) 溶液、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.99 g) を加えた。さらに1時間攪拌後、重曹水を加え、ジクロロメタン

20 で抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-メトキシベンジルアミン (3.56 g) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.6-1.8 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.37 (2H, dt, J = 3.0, 11.2), 3.53 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.6), 7.22 (2H, d, J = 8.6).

25

IR (KBr) 1613, 1510, 1456, 1300, 1246, 1173, 1142, 1038cm<sup>-1</sup>

#### 参考例76

N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-メトキシベンジル

- アミン (2.19 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  で三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (11 ml) を加えた。  $-78^{\circ}\text{C}$  からゆっくりと室温まで昇温して2時間攪拌後、再び  $-78^{\circ}\text{C}$  で三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (5 ml) を追加し、さらに室温で30分間攪拌した。氷冷下、重曹水を加え、
- 5 ジクロロメタンで抽出し、減圧下に濃縮した。1 N 塩酸とジエチルエーテルを加え、水層を抽出した。抽出液に炭酸ナトリウムを加え pH 8 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製し、N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ
- 10 ル)-4-ヒドロキシベンジルアミン (206 mg) を淡黄色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.6-1.8 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.37 (2H, dt,  $J = 2.8, 11.2$ ), 3.54 (2H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 6.74 (2H, d,  $J = 8.6$ ), 7.17 (2H, d,  $J = 8.6$ ).  
 IR (KBr) 1613, 1520, 1458,  $1246\text{cm}^{-1}$
- 15 参考例 77  
 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (841 mg) とトリエチルアミン (0.42 ml) の THF (15 ml) 溶液に  $-5^{\circ}\text{C}$  でクロロ炭酸エチル (0.29 ml) / THF (2 ml) 溶液を滴下した。  $-5^{\circ}\text{C}$  で30分間攪拌後、不溶物をろ去した。ろ液に氷冷下、
- 20 水素化ホウ素ナトリウム (284 mg) / 水 (6 ml) 溶液を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、1 N 水酸化ナトリウム、水、食塩水で順次洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンより再結晶し、4-ヒドロキシメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベ
- 25 ンゾオキセピン (708 mg) を無色結晶として得た。  
 m. p.  $91-92^{\circ}\text{C}$   
 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J = 4.8$ ), 4.25 (2H, s), 4.30 (2H, t,  $J = 4.8$ ), 6.46 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 8.2$ ), 7.3-7.5 (4H, m).

IR (KBr) 1497, 1331, 1265, 1231, 1125, 1040, 1028, 918, 901, 806 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$  Calcd. C, 81.17; H, 6.81; Found. C, 81.29; H, 6.88.

### 実施例 33 (化合物 33 の製造)

- 4-ヒドロキシメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-  
5-ベンゾオキセピン (89 mg)、N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-  
イル)-4-ヒドロキシベンジルアミン (92 mg) とトリブチルホスフィン  
(0.13 ml) に氷冷下、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (12  
9 mg) を加えた。0℃で10分間、室温で1時間攪拌後、不溶物をろ去した。  
酢酸エチルで抽出し、食塩水で2回洗浄した。抽出液を乾燥後(無水硫酸マグネ  
10シウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢  
酸エチル/ヘキサン = 4/1)により精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより  
再結晶し、4-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)  
アミノメチル]フェノキシメチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジ  
ヒドロ-1-ベンゾオキセピン (化合物 33) (45 mg) を無色結晶として得  
15た。

m.p. 135-136℃

- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.6-1.8 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s),  
2.55-2.75 (1H, m), 2.75-2.8 (2H, m), 3.36 (2H, dt,  $J = 2.8, 11.2$ ), 3.53 (2H,  
s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.32 (2H, t,  $J = 4.6$ ), 4.61 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.91  
20 (2H, d,  $J = 8.8$ ), 7.00 (1H, d,  $J = 8.0$ ), 7.2-7.3 (4H, m), 7.3-7.4 (2H, m),  
7.44 (2H, d,  $J = 8.2$ ).

IR (KBr) 1508, 1493, 1235, 1161, 1003, 816 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 78.95; H, 7.91; N, 2.97; Found. C, 78.83; H,  
7.55; N, 2.88.

### 25 参考例 78

4-ヒドロキシメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-  
ベンゾオキセピン (320 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフ  
ェニルホスフィン (378 mg)、四臭化炭素 (597 mg) を加え、室温で2  
時間攪拌した。トリフェニルホスフィン (157 mg)、四臭化炭素 (249 mg)

- g) を追加し、さらに室温で 30 分間攪拌後、氷冷下、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後（無水硫酸マグネシウム）、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／9）により精製し、さらにジエチルエーテル／ヘキサンで洗浄し、
- 5 4-ブROMOMETHYL-7-(4-METHYLPHENYL)-2,3-DIHYDRO-1-BENZOXEPINE (286 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J = 4.6$ ), 4.20 (2H, s), 4.30 (2H, t,  $J = 4.6$ ), 6.59 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.8$ ), 7.23 (2H, d,  $J = 8.2$ ), 7.3-7.4 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J = 8.2$ ).

- 10 IR (KBr) 1493, 1265, 1236, 1196, 912, 808 $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 79

- 4-[N-METHYL-N-(TETRAHYDROPIRAN-4-YL)AMINOMETHYL]ANILINE (551 mg) の THF (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.42 ml)、無水酢酸 (0.26 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。THF を留
- 15 去し、酢酸エチルで抽出した。重曹水、食塩水で順次洗浄し、抽出液を乾燥後（無水硫酸マグネシウム）、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル／ヘキサンより再結晶し、N-[4-[N-METHYL-N-(TETRAHYDROPIRAN-4-YL)AMINOMETHYL]PHENYL]ACETAMIDE (472 mg) を淡黄色結晶として得た。

m. p. 105-106 $^{\circ}\text{C}$

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.6-1.8 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.55-2.7 (1H, m), 3.36 (2H, dt,  $J = 3.2, 11.4$ ), 3.55 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 7.1-7.2 (1H, br), 7.27 (2H, d,  $J = 8.8$ ), 7.44 (2H, d,  $J = 8.8$ ).

IR (KBr) 1665, 1601, 1537, 1408, 1316, 1140, 1009, 839 $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  Calcd. C, 68.67; H, 8.45; N, 10.68; Found. C, 68.56; H,

- 25 8.38; N, 10.76.

#### 実施例 34 (化合物 91 の製造)

N-[4-[N-METHYL-N-(TETRAHYDROPIRAN-4-YL)AMINOMETHYL]PHENYL]ACETAMIDE (227 mg) の DMF (4 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (36 mg) を加えた。室温で 20 分間攪拌後、氷冷下、4-ブ

- ロモメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (285 mg) を加えた。室温で1時間攪拌後、氷冷下、水を加えた。塩析し、酢酸エチル/THFで抽出した。抽出液を乾燥後(無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=40/1)により精製し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加えて粉末化した。ろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-N-[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]メチル]アセタミド(化合物91)(209 mg)を淡黄アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.6-1.8 (4H, m), 1.91 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.5-2.65 (1H, brm), 2.65-2.75 (2H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.9-4.1 (2H, m), 4.23 (2H, d, J = 4.8), 4.50 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6), 7.08 (2H, d, J = 7.6), 7.15-7.4 (8H, m).
- IR (KBr) 1661, 1508, 1491, 1387, 1235, 814cm<sup>-1</sup>

#### 参考例80

- 4-ヒドロキシメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (0.21 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に二酸化マンガン (687 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。不溶物をろ去し、ジクロロメタンを留去した。残留物を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルバルデヒド (192 mg) を無色結晶として得た。

- m.p. 132-133°C.
- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.40 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 4.4), 4.31 (2H, t, J = 4.4), 7.09 (1H, d, J = 8.4), 7.2-7.3 (3H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 9.58 (1H, s).

IR (KBr) 1672, 1626, 1495, 1296, 1242, 1163, 1134, 1080, 1028, 810cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 81.24; H, 6.14; Found. C, 81.43; H, 6.09.

実施例35 (化合物34の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルバルデヒド (191mg)、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン (159mg) の1,2-ジクロロエタン (5ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (168mg) を加えた。室温で4.5時間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (76mg) を追加し、さらに4日間攪拌した。氷冷下、重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=10/1) により精製し、4規定塩酸を加え、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、N-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル]-N-[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]メチルアミン (化合物34) (88mg) を淡黄色粉末として得た。

m.p. 158-160°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.6-2.1 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 3.2-3.4 (3H, m), 3.8-4.0 (5H, m), 4.15-4.3 (3H, m), 6.50 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.8), 6.94 (1H, d, J=8.0), 7.2-7.3 (4H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.48 (2H, d, J=8.2), 8.32 (1H, s), 9.8-10.0 (1H, br).

IR (KBr) 1493, 1456, 1238, 816cm<sup>-1</sup>

#### 20 参考例81

4-ブロモメチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (329mg) のトルエン (10ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (393mg) を加え、2時間還流した。放冷し、析出物をろ取り、トルエンで洗浄した。減圧下に乾燥し、[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]メチルトリフェニルホスホニウム臭化塩 (549mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.35 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=4.4), 4.48, 4.55 (1H, s), 6.22, 6.25 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0), 6.95-7.05 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.6), 7.3-7.4 (3H, m), 7.7-8.0 (15H, m).

IR (KBr) 1489, 1435, 1235, 1115, 810, 723cm<sup>-1</sup>

参考例 8 2

N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-ヒドロキシベンジ  
ルアミン(0.94g)のジクロロメタン(20ml)溶液に二酸化マンガン(3.  
5 48g)を加え、室温で24時間攪拌した。二酸化マンガンをろ去し、ろ液を留  
去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン  
=2/1)により精製し、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-  
イル)アミノメチル]ベンズアルデヒド(931mg)を無色油状物として得た。  
10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.85 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.55-2.75 (1H,  
m), 3.38 (2H, dt, J = 2.8, 11.4), 3.67 (2H, s), 3.95-4.15 (2H, m), 7.51 (2H,  
d, J = 8.0), 7.84 (2H, d, J = 8.0), 10.01 (1H, s).

IR (KBr) 1699, 1607, 1209, 1142, 1086cm<sup>-1</sup>

実施例 3 6 (化合物 3 5 および 3 6 の製造)

[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-  
15 4-イル]メチルトリフェニルホスホニウム臭化塩(549mg)、4-[N-  
メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]ベンズアルデヒ  
ド(217mg)のTHF(10ml)溶液に氷冷下、t-ブトキシカリウム(1  
04mg)を加えた。0℃で1時間攪拌後、氷冷下、水を加え、塩析し、酢酸エ  
チルで抽出した。抽出液を乾燥後(無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。  
20 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 2/1)  
により精製し、初めの留出液を酢酸エチル/ヘキサンの再結晶し、(Z)-4-  
[2-[4-[(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメ  
チル]フェニル]エテニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ  
-1-ベンゾオキセピン(化合物 3 5)(80mg)を無色結晶として得た。二番目の  
25 留出液を酢酸エチル/ヘキサンの再結晶し、(E)-4-[2-[4-[(N-  
メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]エテ  
ニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピ  
ン(化合物 3 6)(22mg)を無色結晶として得た。

化合物 3 5 : m.p. 115-116℃.



<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.7 (3H, m), 3.36 (2H, dt, J = 2.2, 11.2), 3.56 (2H, s), 3.95-4.1 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 4.6), 6.32 (1H, d, J = 12.2), 6.49 (1H, d, J = 12.2), 6.52 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4), 7.15-7.35 (8H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.4).

- 5 IR (KBr) 1493, 1264, 1240, 1136, 1080, 1028, 1007, 912, 862, 845, 816cm<sup>-1</sup>  
 元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> Calcd. C, 82.54; H, 7.58; N, 3.01; Found. C, 82.38; H, 7.75; N, 2.84.

化合物 36 : m.p. 119-120°C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.6-1.8 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.40 (3H, s),  
 10 2.6-2.8 (1H, m), 2.95 (2H, t, J = 4.6), 3.38 (2H, dt, J = 3.0, 11.2), 3.59 (2H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.6), 6.58 (1H, d, J = 17.0), 6.59 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 17.0), 7.01 (1H, d, J = 8.4), 7.2-7.45 (8H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.4).

IR (KBr) 1491, 1377, 1262, 1231, 1140, 1086, 963, 810cm<sup>-1</sup>

- 15 元素分析 C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub> Calcd. C, 82.54; H, 7.58; N, 3.01; Found. C, 82.19; H, 7.33; N, 2.85.

### 参考例 83

- 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (561mg)、ジフェニルりん酸アジド (0.43ml)、トリ  
 20 エチルアミン (0.28ml) とメタノール (10ml) を混ぜ、5時間還流した。溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。5%クエン酸、水、重曹水、水、食塩水で順次洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/4) により精製し、4-メトキシカルボニルアミノ-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (180mg) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 5.2), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, t, J = 5.2), 6.13 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.2), 7.2-7.4 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.2).

IR (KBr) 1715, 1489, 1269, 1186, 1047, 1026, 959, 812 $\text{cm}^{-1}$

参考例 8 4

- 5 N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンジルアミン (0.68 g)、トリフェニルホスフィン (0.91 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に四臭化炭素 (1.44 g) を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/9) により精製し、さらにジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄し、N-メチル-N-(テトラヒドロ
- 10 ピラン-4-イル)-4-(プロモメチル)ベンジルアミン (687 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.6-1.8 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.75 (1H, m), 3.37 (2H, dt,  $J = 3.0, 11.4$ ), 3.58 (2H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.50 (2H, s), 7.3-7.6 (4H, m).

- 15 IR (KBr) 1474, 1456, 1431, 1387, 1248, 1142, 1084, 1013, 853 $\text{cm}^{-1}$

実施例 3 7 (化合物 3 7 の製造)

- 4-メトキシカルボニルアミノ-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (179 mg) のDMF (4 ml) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (27 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-(プロモメチル)ベン
- 20 ジルアミン (273 mg) を加えた。室温で1時間攪拌後、氷冷下、水を加えた。塩析し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=4/1) により精製し、ジイソプロピルエーテル/ヘキサンを加えて
- 25 粉末化した。ろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-メトキシカルボニル-N-[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)]アミノメチル]フェニルメチル]アミン (化合物 3 7) (25 mg) を淡黄アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.23 (3H, brs), 2.2-2.3 (1H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.0-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4), 7.2-7.7 (10H, m).

5 IR (KBr) 1701, 1493, 1449, 1375, 1264, 1236, 1121cm<sup>-1</sup>

### 実施例38 (化合物38の製造)

N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチルアミノ)ベンジルアミン二塩酸塩(0.25g)を1,2-ジクロロエタン(5  
10 ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.13ml)、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.05ml)を加え、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.14g)を加えた。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶  
15 媒を留去し粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-4-(N-メチル-N-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチルアミノ)ベンジルアミン(化合物38)(0.11g)を無色結晶として得た。

20 mp 110-114°C.

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.60-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=4.8Hz), 2.63-2.75 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.36 (2H, dt, J=3.0, 9.7Hz), 3.52 (2H, s), 3.98 (2H, s), 3.98-4.05 (2H, m), 4.29 (2H, t, J=4.8Hz), 6.33 (1H, s), 6.72 (2H, d, J=8.8Hz), 6.99 (1H, d, J=9.2Hz), 7.15-7.23 (4H, m),  
25 7.28-7.33 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.2Hz).

IR(KBr) ν : 2949, 1615, 1520, 1491cm<sup>-1</sup>.

Anal. -calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 79.04; H, 7.96; N, 5.76. Found C, 79.18; H, 7.89; N, 5.75.

### 参考例85

7-(4-メチルフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5-オン (1 g) をエタノール (50 ml) に溶かし、氷冷下、水素化ほう素ナトリウム (0.3 g) を加えた。室温で30分間攪拌し、水を加え濃縮した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、濃縮した。残渣をビス(2-メ  
5 トキシエチル) エーテル (20 ml) に溶かし、塩酸 (5 ml) を加え、75℃、1時間加熱攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。析出した7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (0.78 g) をヘキサンを用いてろ取、無色結晶として得た。

10 mp 98-100℃.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.38 (3H, s), 2.65-2.74 (2H, m), 4.27 (2H, t, J=4.9Hz), 6.01 (1H, dt, J=11.7, 4.4Hz), 6.39 (1H, d, J=11.7Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz).

IR(KBr) ν : 3025, 1491 cm<sup>-1</sup>.

15 Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O: C, 86.41; H, 6.82. Found C, 86.17; H, 6.61.

#### 参考例 86

氷冷下、ジメチルホルムアミド (0.2 ml) に塩化スルフリル (0.17 ml) を滴下し、窒素雰囲気下、室温で10分間攪拌した。7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン (0.3 g) を加え、窒素雰  
20 気下、90℃、3時間加熱した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去し、7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-スルホニルクロリド (0.36 g) を淡黄色結晶として得た。

mp 162-166℃.

25 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 2.40 (3H, s), 3.27 (2H, t, J=4.7Hz), 4.41 (2H, t, J=4.7Hz), 7.11 (1H, d, J=9.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 7.44 (2H, d, J=8.2Hz), 7.57-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, s).

IR(KBr) ν : 3027, 1634, 1493 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>S: C, 60.98; H, 4.52. Found C, 61.14; H, 4.26.

## 実施例 39 (化合物 39 の製造)

4-(N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)アニリン(0.13g)、トリエチルアミン(0.22ml)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶かし、氷冷下、7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-スルホニルクロリド(0.18g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル)により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、7-(4-メチルフェニル)-N-(4-(N-メチル-N-テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-スルホンアミド(化合物 39)(0.19g)を無色結晶として得た。

mp 157-162°C.

<sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.54-1.71 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.50-2.65 (1H, m), 2.98 (2H, t, J=4.5Hz), 3.31 (2H, dt, J=0.8, 11.0Hz), 3.49 (2H, s), 3.97-4.11 (2H, m), 4.25 (2H, t, J=4.5Hz), 7.02 (1H, d, J=9.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.26 (4H, m), 7.40-7.50 (5H, m).

IR(KBr)ν: 2949, 2847, 1493cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 69.47; H, 6.61; N, 5.40. Found C, 69.27; H, 6.50;

N, 5.37.

## 参考例 87

4-ニトロベンジルアミン(5.24g, 34.4mmol)、S-メチル-N,N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)イソチオウレア(5.00g, 17.2mmol)をTHF(60ml)中、55°Cで9時間、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(150ml)を加えて1N塩酸(30ml×3)、飽和食塩水(30ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 150g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/9→1/6)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥してN-(4-ニトロベンジル)-N',N'-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニ

ジン(5.67g, 14.4mmol, 83%)を得た。

IR (KBr): 1723, 1644, 1620, 1570, 1524  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (18H, s), 4.7-4.8 (2H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.21 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

#### 5 参考例 8 8

N-(4-ニトロベンジル)-N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジン(1.97g, 4.99mmol)を THF(25ml)とメタノール(25ml)の混合溶媒に溶解し、0℃で臭化ニッケル(109mg, 0.50mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(757mg, 20.0mmol)を順に加え室温で30分間攪拌した。0℃で1N塩酸(40ml)を加え同温度で5分間攪拌した。飽和重曹水を加えてpHを約8とし酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]アニリン(1.21g, 3.32mmol, 66%)を得た。

15 IR (KBr): 1622, 1516  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52 (9H, s), 4.45-4.55 (2H, m), 6.66 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.11 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

#### 実施例 40 (化合物 40 の製造)

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(300mg, 1.07mmol)をDMF(10ml)に溶解し、0℃で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(159mg, 1.18mmol)、4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]アニリン(429mg, 1.18mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(308mg, 1.61mmol)、トリエチルアミン(0.447ml, 3.21mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(6mg)を加え室温で48時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し酢酸エチル(70ml)を加えて水(5ml×3)、飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)に付した。目的画分を減圧濃縮し混合溶媒(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)を加え不溶物を濾取した。不溶物を混合溶媒(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で洗浄後、減圧乾燥して

N-[4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物40)(390mg, 0.62mmol, 58%)を得た。

IR (KBr): 1723, 1647, 1617, 1576, 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.52 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.0-3.15 (2H, m), 4.3-4.45 (2H, m), 4.55-4.7 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.7 (11H, m).

#### 実施例41 (化合物41の製造)

- 10 N-[4-[N',N''-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(170mg, 0.27mmol)に4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 5ml)を加え室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮しジエチルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥してN-(4-グアニジノメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩
- 15 酸塩(化合物41)(130mg, 0.28mmol)を得た。

IR (KBr): 1655, 1613, 1597, 1522  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 2.9-3.05 (2H, m), 4.2-4.4 (4H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.8 (7H, m).

#### 参考例89

- 20 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸(0.93g)のジクロロメタン(20ml)溶液に氷冷下、DMF(4滴)、塩化オキサリル(0.34ml)を加えた。室温で2時間後、濃縮し、THF(20ml)に溶かした。また4-アミノベンズニトリル(412mg)のTHF(10ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン(1.38ml)、
- 25 次に上記調整した酸クロ溶液を加え、室温で17時間攪拌した。氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後(無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)により精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、N-(4-シアノフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジ

ヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (986 mg) を無色結晶として得た。

m.p. 187-189°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.40 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, J = 4.6), 4.36 (t, 2H, J = 4.6), 7.07 (d, 1H, J = 8.0), 7.2-7.3 (m, 3H), 7.4-7.55 (m, 4H), 7.64 (d, 2H, J = 8.8), 7.74 (d, 2H, J = 8.8).

IR (KBr) 2222, 1671, 1588, 1514, 1404, 1316, 1225, 1175, 837, 812cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Calcd. C, 78.93; H, 5.30; N, 7.36; Found. C, 78.98; H, 5.24; N, 7.26.

#### 10 参考例 90

N-(4-シアノフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (347 mg) に 28% 塩化水素/エタノール/ジオキサン溶液 (5 ml) 溶液を加えた。室温で 20 時間攪拌後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、N-[4-(エトキシカルボニイミドイル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (369 mg) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50 (t, 2H, J = 7.0), 2.34 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 4.1-4.4 (m, 2H), 4.60 (q, 2H, J = 7.0), 7.06 (d, 1H, J = 8.8), 7.26 (d, 2H, J = 8.4), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.7-7.85 (m, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.8), 8.12 (d, 2H, J = 8.8), 10.59 (s, 1H), 10.8-11.2 (br, 1H).

#### 実施例 42 (化合物 42 の製造)

N-[4-(エトキシカルボニイミドイル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (364 mg) に 14% アンモニア/エタノール (5 ml) 溶液を加えた。室温で一晩攪拌後、50°C で 3 時間攪拌した。濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、4 N 塩酸/酢酸エチルを加えた。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、さらにアセトニトリル/メタノール/酢酸エチルより再結晶し、N-(4-アミジノフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピ



ン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物42)(127mg)を無色結晶として得た。

m. p. 294-296°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.35 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.4), 7.26 (d, 2H, J = 8.0), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J = 8.0), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.84 (d, 2H, J = 8.8), 7.96 (d, 2H, J = 8.8), 8.8-9.0 (brm, 2H), 9.2-9.3 (brm, 2H), 10.45 (s, 1H).

IR (KBr) 1676, 1644, 1597, 1493, 1329, 1258, 845, 814cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.3H<sub>2</sub>O Calcd. C, 68.35; H, 5.64; N, 9.56; Found. C, 68.09; H, 5.56; N, 9.87.

#### 実施例43(化合物43の製造)

N-[4-(エトキシカルボンイミドイル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(169mg)のエタノール懸濁液(4ml)溶液にエチルアミン(1ml)を加えた。室温で4日間攪拌後、濃縮した。酢酸エチルに懸濁させ、4N塩酸/酢酸エチルを加え、析出物をろ取した。酢酸エチル/メタノールより再結晶し、N-(4-エチルアミジノフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物43)(25mg)を無色結晶として得た。

m. p. >300°C.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.25 (t, 3H, J = 7.2), 2.34 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 4.25-4.4 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.6), 7.26 (d, 2H, J = 7.6), 7.46 (s, 1H), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.75 (d, 2H, J = 8.6), 7.7-7.8 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.6), 8.9 (brs, 1H), 9.33 (brs, 1H), 9.6-9.7 (m, 1H), 10.12 (s, 1H).

IR (KBr) 1671, 1518, 1456, 1318, 1231, 816cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 68.85; H, 6.21; N, 8.92; Found. C, 68.61; H, 6.21; N, 8.94.

#### 実施例44(化合物44の製造)

N-[4-(エトキシカルボンイミドイル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(200mg)のエタノール溶液(4ml)溶液にモルホリン(1ml)を加えた。室温で一晩攪拌後、濃縮し、重曹水を加えた。酢酸エチルより抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後(無水硫酸マグネシウム)、4N塩酸/酢酸エチルを加え、析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄し、N-[4-(4-モルホリノ)カルボンイミドイルフェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物44)(104mg)を無色結晶として得た。

10 m.p. 209-211°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.3 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.3-3.55 (m, 2H), 3.6-3.75 (m, 2H), 3.75-3.9 (m, 4H), 4.25-4.4 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J = 8.6), 7.27 (d, 2H, J = 7.6), 7.45 (s, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, J = 7.6), 7.75-7.8 (m, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.6), 9.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.43 (s, 1H).

IR (KBr) 1663, 1603, 1522, 1493, 1460, 1318, 1248, 1184, 1115, 850, 812cm<sup>-1</sup>  
 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O Calcd. C, 67.66; H, 6.11; N, 8.16; Found. C, 67.45; H, 5.96; N, 7.94.

#### 実施例45 (化合物45の製造)

20 N-(4-シアノメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(200mg)に28%塩化水素/エタノール/ジオキサン溶液(2ml)溶液を加えた。一晩冷蔵庫に保存後、濃縮し、残留物にエタノール(4ml)、モルホリン(1ml)を加えた。室温で1時間攪拌後、濃縮し、重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後(硫酸マグネシウム)、濃縮し、残留物をメタノール/酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、N-[4-[(4-モルホリノ)カルボンイミドイルメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物45)(93mg)を無色結晶として得た。  
 m.p. 196-198°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 4.8), 3.4-3.55 (4H, m), 3.6-3.7 (6H, m), 4.34 (2H, t, J = 4.8), 7.04 (1H, d, J = 8.4), 7.19 (2H, d, J = 8.8), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (5H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.0), 7.79 (1H, brs).

5 IR (KBr) 1659, 1582, 1522, 1493, 1318, 1171, 1123, 1030, 814cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 73.45; H, 6.57; N, 8.57; Found. C, 73.46; H, 6.43; N, 8.48.

#### 実施例 46 (化合物 46 の製造)

N-(4-シアノメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (200mg) に 28% 塩化水素/エタノール/ジオキサン溶液 (2ml) 溶液を加えた。一晚冷蔵庫に保存後、濃縮し、残留物に エタノール (4ml)、ピペリジン (1ml) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、濃縮し、重曹水を加えた。酢酸エチル/メタノールで抽出した。抽出液を乾燥後 (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物に 4N 塩酸 / 酢酸エチルを加え、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、N-[4-[(1-ピペリジノ)カルボニイミドイルメチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 46) (103mg) を白色粉末として得た。

m.p. 195-197°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.2-1.35 (2H, m), 1.5-1.65 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.42 (4H, s), 3.5-3.7 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.6), 7.2-7.4 (5H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.7-7.8 (3H, m), 8.88 (1H, brs), 9.4-9.5 (1H, m), 10.07 (1H, s).

IR (KBr) 1647, 1630, 1518, 1491, 1321, 1264, 814cm<sup>-1</sup>

25 元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·H<sub>2</sub>O Calcd. C, 69.71; H, 6.79; N, 7.87; Found. C, 69.67; H, 6.84; N, 7.81.

#### 参考例 91

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (1402mg, 5.00mmol) を DMF (30ml) に溶解し 0°C で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾー

ル(743mg, 5.50mmol)、2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチルアミン(1256mg, 5.50mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1438mg, 7.50mmol)を加えて室温で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(120ml)を加え水(30ml)、飽和重曹水(20ml×3)、飽和食塩水(20ml)で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1/2→1/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して N-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(1.64g, 3.34mmol, 67%)を得た。

IR (KBr): 1694, 1674, 1653, 1617, 1539  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.0-1.8 (7H, m), 1.46 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 2.9-3.05 (2H, m), 3.35-3.5 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.5, 8.2\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ).

#### 実施例 47 (化合物 47 の製造)

N-[2-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(491mg, 1.00mmol)に 4N 塩化水素(酢酸エチル溶液, 10ml)を加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(15ml)を加え水(10ml)、1N 塩酸(5ml×2)で抽出した。水層を 8N 水酸化ナトリウム水溶液で  $\text{pH}>11$  とし、ジクロロメタン(15ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮しジエチルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して N-[2-(4-ピペリジル)エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 47) (361mg, 0.92mmol, 92%)を得た。

IR (KBr): 1649, 1607, 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.8 (7H, m), 2.39 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 2.9-3.15

(4H, m), 3.35-3.5 (2H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 5.75-5.85 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.16 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.5, 8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.5Hz).

#### 実施例 48 (化合物 48 の製造)

- 5 N-[2-(4-ピペリジル)エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(150mg, 0.38mmol)、テトラヒドロピラン-4-オン(38mg, 0.38mmol)を 1,2-ジクロロエタン(6ml)に溶解しトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(122mg, 0.58mmol)、酢酸(0.022ml, 0.38mmol)を加えて室温で 23 時間攪拌した。1N 水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加えジクロロメタン(20ml, 10ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, ジクロロメタン/メタノール=1/0 →9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥してN-[2-[1-(テ
- 10 トラヒドロピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 48) (119mg, 0.25mmol, 65%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1615, 1539  $\text{cm}^{-1}$ .

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.2-1.9 (11H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.4-2.65 (1H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 3.25-3.5 (4H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.35-4.4 (2H, m), 5.75-5.9 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.16 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz).
- 20

#### 実施例 49 (化合物 49 の製造)

- 25 N-[2-(4-ピペリジル)エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(150mg, 0.38mmol)を DMF(4ml)に溶解し炭酸カリウム(106mg, 0.77mmol)、ベンジルブロミド(0.046ml, 0.39mmol)を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に水(15ml)を加え酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付

した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して N-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 49) (154mg, 0.32mmol, 83%) を得た。

5 IR (KBr): 1651, 1615, 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.8 (7H, m), 1.85-2.1 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.8-3.0 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 5.7-5.85 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, s), 7.2-7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

#### 参考例 9 2

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (1402mg, 5.00mmol) を DMF (30ml) に溶解し 0℃ で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (743mg, 5.50mmol)、[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチルアミン (1393mg, 6.50mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1438mg, 7.50mmol) を加えて室温で 61 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル (100ml) を加え水 (10ml  $\times$  3)、10% 硫酸水素カリウム水溶液 (10ml  $\times$  3)、飽和重曹水 (10ml  $\times$  3)、飽和食塩水 (10ml) で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 80g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2 $\rightarrow$ 1/1) に付した。目的画分を減圧濃縮して N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (2409mg) を得た。

IR (KBr): 1671, 1617, 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.0-1.85 (5H, m), 1.46 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 2.9-3.05 (2H, m), 3.2-3.35 (2H, m), 4.0-4.25 (2H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 5.85-6.05 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=2.3, 8.3\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

実施例 50 (化合物 50 の製造)

N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(1430mg, 3.00mmol)に4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 50ml)を加え室温で13時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(50ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して N-(4-ピペリジルメチル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物50)(1195mg, 2.89mmol, 96%)を得た。

IR (KBr): 1647, 1609, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.2-1.55 (2H, m), 1.65-1.95 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.65-2.95 (4H, m), 3.05-3.35 (4H, m), 4.15-4.3 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.26 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.15-8.3 (1H, m).

#### 実施例51 (化合物51の製造)

N-(4-ピペリジルメチル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(250mg, 0.61mmol)を1,2-ジクロロエタン(10ml)に懸濁しトリエチルアミン(0.101ml, 0.72mmol)、テトラヒドロピラン-4-オン(0.067ml, 0.73mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(205mg, 0.97mmol)、酢酸(0.042ml, 0.73mmol)を順に加えて室温で23時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えジクロロメタン(10ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, ジクロロメタン/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して N-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル]メチル-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物51)(183mg, 0.40mmol, 66%)を得た。

IR (KBr): 1651, 1615, 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.2-1.9 (9H, m), 2.15-2.3 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.45-2.65 (1H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 3.2-3.45 (4H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.9-6.05 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, s), 7.24

(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

### 参考例 9 3

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸  
 5 (1402mg, 5.00mmol)をDMF(30ml)に溶解し0℃で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(743mg, 5.50mmol)、3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロ  
 ピルアミン(1333mg, 5.50mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカル  
 ボジイミド塩酸塩(1438mg, 7.50mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。反応液を  
 減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(100ml)を加え水(10ml×3)、10%硫酸水素カリウム  
 10 水溶液(10ml×3)、飽和重曹水(10ml×3)、飽和食塩水(10ml)で順に洗浄した。有  
 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラ  
 フィー(シリカゲル 80g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/3→1/1)に付した。目的画分を  
 減圧濃縮して N-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル]  
 15 ド(2498mg, 4.95mmol, 99%)を得た。

IR (KBr): 1694, 1671, 1653, 1620, 1537  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9-1.8 (9H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.8 (2H, m), 2.9-3.0  
 (2H, m), 3.3-3.45 (2H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 5.8-5.9 (1H,  
 m), 7.03 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.43 (1H,  
 20 dd,  $J=2.3, 8.2\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ).

### 実施例 5 2 (化合物 5 2 の製造)

N-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-7-(4-メチ  
 ルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(1514mg,  
 3.00mmol)に4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 50ml)を加え室温で16時間攪拌した。  
 25 反応液を減圧濃縮し残留物に酢酸エチル(50ml)を加え不溶物を濾取した。不溶物  
 を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して N-[3-(4-ピペリジル)プロピル]-7-(4-メチ  
 ルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(化合  
 物 5 2) (1286mg, 2.92mmol, 97%)を得た。

IR (KBr): 1647, 1599, 1545  $\text{cm}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.1-1.9 (9H, m), 2.34 (3H, s), 2.7-2.95 (4H, m), 3.05-3.4 (4H, m), 4.15-4.3 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.24 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.0Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 7.55 (2H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=2.2Hz), 8.0-8.15 (1H, m).

5 実施例 5 3 (化合物 5 3 の製造)

N-[3-(4-ピペリジル)プロピル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩(250mg, 0.57mmol)を1,2-ジクロロエタン(10ml)に懸濁しトリエチルアミン(0.095ml, 0.68mmol)、テトラヒドロピラン-4-オン(0.084ml, 0.91mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(192mg, 0.91mmol)、酢酸(0.039ml, 0.68mmol)を順に加えて室温で 16 時間攪拌した。1N 水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加えジクロロメタン(10ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 15g, ジクロロメタン/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しジイソプロピルエーテルを加え不溶物を濾取した。不溶物をジイソ  
15 プロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥してN-[3-[1-(4-テトラヒドロピラニル)ピペリジン-4-イル]プロピル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 5 3) (198mg, 0.41mmol, 71%)を得た。

IR (KBr): 1649, 1605, 1541 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.9 (13H, m), 2.05-2.3 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.4-2.65  
20 (1H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 3.25-3.5 (4H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 5.8-5.95 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.16 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.3, 8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.3Hz).

参考例 9 4

25 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (1.0 g) をジクロロメタン (14 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (0.93 ml)、ジメチルホルムアミド (1 滴) を加え、室温で、1.5 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン (1.4 g) とトリエチルア

ミン (1.5 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (1.54 g) を無色プリズムとして得た。

mp 205-208°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.37-1.42 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.96-2.04 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.84-2.98 (4H, m), 3.99-4.11 (3H, m), 4.31 (2H, t, J=4.7Hz), 5.72 (1H, d, J=7.4Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=9.2Hz), 7.41-7.49 (4H, m).

IR(KBr) ν : 2976, 1694cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Found C, 72.51; H, 7.20; N, 6.20.

#### 参考例 9 5

シクロオクタノン (4.07 g)、p-トルエンスルホニルヒドラジド (6 g) をメタノール (40 ml) に懸濁し、塩酸 (1 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。濃縮し、析出した結晶をろ取、メタノール、ヘキサン、ジエチルエーテルで洗い、シクロオクタノン p-トルエンスルホニルヒドラゾン (7.29 g) を無色結晶として得た。

mp 140-143°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.10-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.55-1.73 (4H, m), 1.88 (1H, br), 2.19-2.35 (4H, m), 2.42 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8.3Hz), 7.84 (2H, d, J=8.3Hz).

IR(KBr) ν : 3221, 2926, 2857cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61.19; H, 7.53; N, 9.52. Found C, 61.22; H, 7.31; N, 9.66.

#### 参考例 9 6

シクロオクタノン p-トルエンスルホニルヒドラゾン (4.5 g) を N, N, N', N' -テトラエチレンジアミン (46 ml) に懸濁し、-55℃で 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (38 ml) を滴下した。アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌後、氷冷し、DMF (5.9 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル:ヘキサン=1:9) により精製し、シクロオクテン-1-カルバルデヒド (1.5 g) を淡黄色オイルとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.39-1.69 (8H, m), 2.38-2.52 (4H, m), 6.72 (1H, t, J=8.3Hz), 9.41 (1H, s).

IR(neat) ν: 2932, 2859, 1675cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 9 7

シクロノナノン (1.36 g)、p-トルエンスルホニルヒドラジド (1.81 g) をメタノール (12 ml) に懸濁し、塩酸 (0.3 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、析出した結晶をろ取、冷メタノール、ジエチルエーテル-ヘキサンで洗い、シクロノナノン p-トルエンスルホニルヒドラゾン (2.29 g) を無色結晶として得た。

mp 135-138℃.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.00-1.10 (2H, m), 1.10-1.25 (2H, m), 1.38-1.76 (8H, m), 2.18-2.24 (2H, m), 2.28-2.34 (2H, m), 2.41 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8.0Hz), 7.32 (1H, br), 7.85 (2H, d, J=8.0Hz).

IR(KBr) ν: 3223, 2922cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 62.30; H, 7.84; N, 9.08. Found C, 62.42; H, 7.66; N, 9.21.

#### 25 参考例 9 8

シクロノナノン p-トルエンスルホニルヒドラゾン (2.0 g) を N, N, N', N' -テトラエチレンジアミン (20 ml) に懸濁し、-55℃で 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (16.2 ml) を滴下した。アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌後、氷冷し、DMF (2.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪

拌した。氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10）により精製し、シクロノネン-1-カルバルデヒド（0.7g）を淡黄色オイルとして得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.35-1.60 (8H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.36-2.54 (4H, m), 6.61 (1H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.41 (1H, s).

IR(neat)  $\nu$ : 2928, 2857, 1684 $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例54（化合物54の製造）

- N-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-7-(4-  
10 メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサ  
ミド（1.56g）を酢酸エチル（100ml）に溶かし、4N塩酸/酢酸エチ  
ル（25ml）を加え、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウムを加え、酢  
酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム  
を用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、N-(4-ピペリジニル)-7-(4-  
15 -メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサ  
ミド（化合物54）（1.1g）を無色プリズムとして得た。

mp 183-185°C.

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.31-1.50 (2H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.75  
(2H, dt,  $J=2.6, 12.0\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, dt,  $J=12.8, 3.4\text{Hz}$ ),  
20 3.90-4.10 (1H, m), 4.32 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.03 (1H,  
d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.50 (4H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 3299, 2938, 1651 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 75.46; H, 7.27; N, 7.65. Found C, 75.49;  
H, 7.15; N, 7.56.

- 25 実施例55（化合物55の製造）

N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ  
-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド（0.15g）、シクロヘキサン  
カルバルデヒド（0.056g）を1,2-ジクロロエタン（10ml）に溶か  
し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム（0.13g）を加え、窒

素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(1-シクロヘキシルメチルピペリジン-4-  
5 イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物55)(0.13g)を無色プリズムとして得た。

mp 180-181°C.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.80-1.00 (2H, m), 1.10-1.17 (4H, m), 1.40-1.80 (7H,  
10 m), 1.95-2.14 (4H, m), 2.16 (2H, d, J=7.0Hz), 2.39 (3H, s), 2.81-2.88 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=4.5Hz), 3.80-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=4.5Hz), 5.74 (1H, br), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.50 (4H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2924, 2851, 1651 cm<sup>-1</sup>.

15 Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11. Found C, 78.31; H, 8.17; N, 6.16.

#### 実施例56(化合物56の製造)

N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-  
1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.15g)、テトラヒドロ-  
20 4H-ピラン-4-オン(0.06g)を1,2-ジクロロエタン(7ml)に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.13g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(1-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベン  
25 ゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物56)(0.13g)を無色プリズムとして得た。

mp 199-204°C(dec.).

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.40-1.80 (6H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.25-2.39 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.43-2.55 (1H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.28 (2H, dt, J=1.8, 11.6Hz), 3.80-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=4.7Hz), 5.72 (1H, d, J=9.2Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=9.2Hz),  
5 7.40-7.50 (4H, m).

IR(KBr) ν : 3287, 2951, 1651cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 74.70; H, 7.70; N, 6.22. Found C, 74.90; H, 7.89; N, 6.39.

#### 実施例 57 (化合物 57 の製造)

10 N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、シクロオクテン-1-カルバルデヒド (0.08 g) を 1,2-ジクロロエタン (10 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.12 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和  
15 後、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶し、N-(1-(シクロオクテン-1-イル)メチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-  
20 ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 57) (0.11 g) を無色プリズムとして得た。

mp 148-151°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.48-1.65 (10H, m), 1.69-2.20 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.78-2.84 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=4.6Hz), 3.80-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=4.6Hz), 5.49 (1H, t, J=8.0Hz), 5.72 (1H, d, J=7.8Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz),  
25 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.50 (4H, m).

IR(KBr) ν : 3295, 2924, 1647, 1609cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 79.30; H, 8.32; N, 5.78. Found C, 79.02; H, 8.12; N, 5.71.

## 実施例 58 (化合物 58 の製造)

N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、ベンズアルデヒド (0.05 g) を 1,2-ジクロロエタン (10 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.12 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 58) (0.17 g) を無色プリズムとして得た。

mp 161-162°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.45-1.60 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=11.5Hz), 2.39 (3H, s), 2.83-2.89 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=4.7Hz), 3.53 (2H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=4.7Hz), 5.71 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.13 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.32-7.34 (4H, m), 7.40-7.50 (4H, m).

IR(KBr) ν : 3250, 2942, 1649, 1609 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 78.99; H, 7.16; N, 6.14. Found C, 78.97; H, 7.10; N, 6.20.

## 実施例 59 (化合物 59 の製造)

N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.15 g)、シクロノネン-1-カルバルデヒド (0.085 g) を 1,2-ジクロロエタン (10 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.12 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (酢酸エチル) により精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再

結晶し、N-(1-(シクロノネン-1-イル)メチルピペリジン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物59)(0.08g)を無色プリズムとして得た。

mp 128-130°C.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.46-1.67 (12H, m), 1.96-2.25 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.96 (2H, t, J=4.5Hz), 3.80-4.00 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=4.5Hz), 5.43 (1H, t, J=8.6Hz), 5.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.50 (4H, m).

IR(KBr)ν: 3299, 2926, 1647, 1609cm<sup>-1</sup>.

- 10 Anal. calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 79.48; H, 8.49; N, 5.62. Found C, 79.60; H, 8.44; N, 5.61.

実施例60(化合物60の製造)

- N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(0.15g)、シクロヘキシル  
15 アセトアルデヒド(0.07g)を1,2-ジクロロエタン(10ml)に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0.12g)を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/  
20 ヘキサンから再結晶し、N-(1-(2-シクロヘキシルエチル)ピペリジン-4-イル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド(化合物60)(0.16g)を無色プリズムとして得た。

mp 193-196°C.

- 25 <sup>1</sup>H-NMR(δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 0.80-1.00 (2H, m), 1.10-1.50 (6H, m), 1.50-1.74 (7H, m), 1.95-2.19 (4H, m), 2.34-2.42 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.86-2.98 (4H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 4.32 (2H, t, J=4.7Hz), 5.74 (1H, d, J=7.6Hz), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=9.2Hz), 7.40-7.51 (4H, m).

IR(KBr)ν: 3287, 2924, 2851, 1651cm<sup>-1</sup>.



Anal. calcd. for  $C_{31}H_{40}N_2O_2$ : C, 78.77; H, 8.53; N, 5.93. Found C, 78.76; H, 8.42; N, 6.05.

#### 実施例 61 (化合物 61 の製造)

N-(4-ピペリジニル)-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ  
5 -1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (0.13 g)、37%ホルムアル  
デヒド水溶液 (0.04 ml) を 1,2-ジクロロエタン (5 ml) に懸濁し、  
氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.11 g) を加え、窒素雰  
囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を用  
いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸  
10 マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エ  
チル/ヘキサンから再結晶し、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-7-  
(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カル  
ボキサミド (化合物 61) (0.11 g) を無色プリズムとして得た。

mp 180-182°C.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47-1.64 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.16 (2H, dt,  $J=2.2, 11.5\text{Hz}$ ), 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.81-2.87 (2H, m), 2.96 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.83-3.94 (1H, m), 4.32 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.40-7.51 (4H, m).

20 IR (KBr)  $\nu$ : 3287, 2940, 1647, 1607  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 76.20; H, 7.51; N, 7.41. Found C, 76.19; H, 7.53; N, 7.38.

#### 参考例 99

2-ブロモエチルアミン臭化水素塩 (5.0 g) および炭酸カリウム (5.0  
25 g) の THF/水 (20/5 ml) 溶液に、0°C でクロロギ酸ベンジル (4.16 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、2-ブロモエチルカルバミン酸ベンジル (7.32 g) を得た。

2-ブロモエチルカルバミン酸ベンジル (7.23 g)、4-ピペリジニルカル

バミン酸-tert-ブチル・ギ酸塩 (4.63 g) およびトリエチルアミン (8 ml) のアセトニトリル (30 ml) 溶液を 24 時間加熱還流した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色の固体として 2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチルカルバミン酸ベンジル (5.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.43 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.84-1.97 (2H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 3.23-3.35 (2H, m), 3.36-3.54 (1H, m), 4.29-4.54 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.18-5.32 (1H, m), 7.29-7.42 (5H, m).

#### 参考例 100

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン-1-イル] エチルカルバミン酸ベンジル (3.0 g) および Pd-C (0.3 g) のエタノール (100 ml) 混合物を水素雰囲気下で、3 日間激しく攪拌した。Pd-C をろ過によって除き、減圧下濃縮して無色の油状物として 1-(2-アミノエチル)-4-ピペリジニルカルバミン酸-tert-ブチル (2.4 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28-1.46 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.84-2.00 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.67-2.88 (4H, m), 3.30-3.56 (1H, m), 4.36-4.57 (1H, m).

#### 参考例 101

1-(2-アミノエチル)-4-ピペリジニルカルバミン酸-tert-ブチル (2.4 g)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.79 g) のジクロロエタン (35 ml) 溶液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.19 g) を加え、2.5 時間攪拌した。反応系に 37% ホルマリン (0.65 g) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.19 g) を加え、64 時間攪拌した。反応系に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色のオイルとして 1-[2-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミ

ノ] エチル] - 4-ピペリジニルカルバミン酸-tert-ブチル (2.72 g) を得た。

1- [2- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エチル] - 4-ピペリジニルカルバミン酸-tert-ブチル (2.72 g) のエタノール (30 ml) 溶液に濃塩酸 (10 ml) を加え、7時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にエタノールおよびメタノールを加えさらに濃縮した。析出物をろ過によって集め、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、淡黄色の粉末として4-アミノ-1- [2- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エチル] ピペリジン・2塩酸塩 (1.65 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64-2.30 (8H, m), 2.76 (3H, s), 2.96-3.84 (12H, m), 3.90-4.06 (2H, m), 8.30-8.54 (1H, m).

#### 実施例62 (化合物62の合成)

7- (4-メチルフェニル) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (150 mg) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.14 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、室温で1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.20 g) を加え1時間攪拌した。反応系に4-アミノ-1- [2- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エチル] ピペリジン・2塩酸塩 (282 mg) 、及びトリエチルアミン (0.15 ml) およびジアザビスクロ [5, 4, 0] - 7-ウンデセン (0.37 g) のアセトニトリル溶液 (15 ml) を加え、18時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (トリエチルアミン/エタノール/酢酸エチル 1 : 10 : 10) で精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、無色の結晶として7- (4-メチルフェニル) -N- [1- [2- [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] エチル] ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物62) (99 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51-1.87 (8H, m), 1.95-2.08 (2H, m), 2.17-2.32 (2H,

m), 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.52-2.76 (4H, m), 2.89-3.04 (3H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 3.80-4.10 (3H, m), 4.32 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 5.69-5.79 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.41-7.51 (4H, m).

5 IR (KBr) 3317, 1641, 1616, 1530, 1493, 1331, 1238, 1140, 816  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 72.63 ; H, 8.26 ; N, 8.20 ; Found. C, 72.53 ; H, 8.26 ; N, 8.20.

#### 参考例 102

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキ  
 10 サンカルボン酸 (19.76 g)、アジ化ジフェニルホスホリル (25.36 g)  
 及びトリエチルアミン (12 ml) のトルエン (210 ml) 溶液を室温で30  
 分間、100℃で30分間攪拌した。反応系にベンジルアルコール (9.7 ml)  
 を加え24時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
 15 で洗浄した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘ  
 キサン1:2) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色の結  
 晶としてtrans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シク  
 ロヘキシルカルバミン酸ベンジル (18.93 g) を得た。

m.p. 130-131 °C

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95-1.16 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.32-1.50 (1H, m),  
 1.70-1.83 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.97 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.31-3.56 (1H,  
 m), 4.48-4.65 (2H, m), 5.08 (2H, s), 7.27-7.39 (5H, m).

IR (KBr) 3369, 3344, 1689, 1529, 1282, 1250, 1176  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  Calcd. C, 66.27 ; H, 8.34 ; N, 7.73 ; Found. C, 66.16 ;

25 H, 8.11 ; N, 7.97.

#### 参考例 103

trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキ  
 シルカルバミン酸ベンジル (18.93 g) に濃塩酸 (60 ml) を加え、室温  
 で16時間攪拌した。反応系にエタノールを加えた後、減圧下濃縮した。残渣に

ジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジエチルエーテルで洗浄し、無色の結晶として *trans*-4-アミノメチルシクロヘキシルカルバミン酸ベンジル・塩酸塩 (11.76 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.86-1.32 (4H, m), 1.39-1.62 (1H, m), 1.69-1.91 (4H, m), 2.53-2.70 (2H, m), 3.12-3.31 (1H, m), 5.00 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29-7.46 (5H, m), 7.92-8.28 (3H, m).

IR (KBr) 3365, 1693, 1527, 1267, 1232, 1041, 698 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 104

*trans*-4-アミノメチルシクロヘキシルカルバミン酸ベンジル・塩酸塩 (11.56 g)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (3.85 g)、トリエチルアミン (8 ml) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (5.85 g) の 1,2-ジクロロエタン (100 ml) 溶液に、室温で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (8.96 g) を加え、14時間攪拌した。反応系に 37%ホルマリン (3.43 g) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを加え、さらに7時間攪拌した。反応系に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:4 → 1:2) で分離精製し、無色の結晶として *trans*-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]シクロヘキシルカルバミン酸ベンジル (8.45 g) を得た。

m. p. 81-84 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81-1.16 (4H, m), 1.22-1.42 (2H, m), 1.48-1.71 (3H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.19 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.41-2.59 (1H, m), 3.25-3.55 (1H, m), 3.35 (2H, dt, J=2.8, 11.4 Hz), 3.93-4.07 (2H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.26-7.39 (5H, m).

IR (KBr) 3317, 1713, 1682, 1539, 1265, 1232, 1041, 741 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 69.97; H, 8.95; N, 7.77; Found. C, 69.57; H, 8.80; N, 7.81.

#### 参考例 105

trans-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルカルバミン酸ベンジル (6.00 g) 及び 10% Pd-C (0.6 g) のエタノール (100 ml) 混合物に、室温でギ酸 (2.5 ml) を滴下し、16 時間攪拌した。Pd-C をろ過によって除き、減圧下濃縮した。残渣にエタノール (100 ml) 及び濃塩酸 (6 ml) を加えた後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた粉末をろ過によって集め、エタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、無色の粉末として trans-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (4.07 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89-1.19 (2H, m), 1.22-1.50 (2H, m), 1.59-2.21 (9H, m), 2.65-3.12 (6H, m), 3.25-3.52 (2H, m), 3.89-4.03 (2H, m), 8.00-8.21 (3H, m), 10.00-10.19 (1H, m).

IR (KBr) 3440, 1462, 1086, 1012cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 63 (化合物 63 の製造)

15 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (200 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (145 mg) のアセトニトリル (10 ml) 懸濁液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (205 mg) を加え 2 時間攪拌した。反応系に trans-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (320 mg), 1,8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (326 mg) 及びトリエチルアミン (0.2 ml) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を加え、4 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラ

20 ~~ムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:1) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色の結晶として trans-7-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 63) (233 mg) を得た。~~

25

m. p. 144-146 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92-1.26 (4H, m), 1.46-1.73 (5H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.43-2.63 (1H, m), 2.96 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.29-3.45 (2H, m), 3.73-3.92 (1H, m), 3.96-4.09 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=4.8 Hz), 5.64 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.40-7.50 (4H, m).

IR (KBr) 3323, 1612, 1527, 1493, 1319, 1238, 812 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 76.19 ; H, 8.25 ; N, 5.73 : Found. C, 75.90 ;  
10 H, 8.10 ; N, 5.75.

#### 実施例 6 4 (化合物 6 4 の製造)

2-(4-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボン酸 (200mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (146mg) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (207mg) を加え 2 時間攪拌した。反応系に trans-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (323mg)、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (326mg) 及びトリエチルアミン (0.2ml) のアセトニトリル溶液 (15ml) を加え、10  
15 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:1) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色の結晶として trans-2-(4-  
25 -メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシル]-6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-カルボキサミド (化合物 6 4) (253mg) を得た。

m. p. 163-165 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-1.23 (4H, m), 1.31-1.71 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 1.99-2.18 (4H, m), 2.23 (2H, d, J=8.4 Hz), 2.25 (3H, s), 2.39 (3H,

s), 2.43-2.65 (3H, m), 2.76-2.88 (2H, m), 3.26-3.43 (2H, m), 3.69-3.92 (1H, m), 3.95-4.06 (2H, m), 5.64-5.75 (1H, m), 7.17-7.26 (3H, m), 7.38-7.50 (5H, m).

IR (KBr) 3354, 1641, 1616, 1514, 1446, 812  $\text{cm}^{-1}$

- 5 元素分析  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 78.68 ; H, 8.71 ; N, 5.73 : Found. C, 78.44 ; H, 8.64 ; N, 5.70.

#### 参考例 106

- trans-4-アミノメチルシクロヘキシルカルバミン酸ベンジル・塩酸塩 (5.0 g)、4-ピペリドン-1-カルボン酸-tert-ブチル (3.31 g) 及び 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (2.53 g) のアセトニトリル/THF (50/100 ml) 溶液に室温で、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (3.87 g) を加え、9時間攪拌した。さらに反応系に 37%ホルマリン (1.48 g) 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (3.9 g) を加え、さらに 64時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を
- 15 加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジエチルエーテルで洗浄し、無色の結晶として trans-4-[N-[4-(N-ベンジロキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルメチル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (5.28 g) を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04-1.28 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.53-1.72 (4H, m), 1.80-2.44 (5H, m), 2.52-3.00 (4H, m), 2.77 (3H, s), 3.19-3.56 (2H, m), 4.19-4.41 (2H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.42 (5H, m).

IR (KBr) 3242, 1713, 1687, 1537, 1422, 1248, 1169, 1045, 746  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 107

- 25 trans-4-[N-[4-(N-ベンジロキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルメチル]-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチル (4.5 g) 及び Pd-C (0.43 g) のエタノール (300 ml) 混合物を、水素雰囲気下で 24時間激しく攪拌した。触媒をろ過によって除き、減圧下濃縮した。析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジエチルエーテル



で洗浄し、無色の結晶として *trans*-4-[N-(4-アミノシクロヘキシルメチル)-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸-*tert*-ブチル (2.80 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.75-1.00 (2H, m), 1.24-1.56 (5H, m), 1.45 (9H, s),  
5 1.59-1.74 (2H, m), 1.79-1.95 (2H, m), 2.00-2.26 (4H, m), 2.21 (3H, s),  
2.33-2.52 (1H, m), 2.55-2.76 (2H, m), 2.81-3.04 (1H, m), 3.45-4.00 (2H, m),  
4.04-4.28 (2H, m).

IR (KBr) 2925, 1687, 1433, 1267, 1246, 1169 cm<sup>-1</sup>

実施例 65 (化合物 65 の製造)

10 7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸 (400 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (289 mg) のアセトニトリル (20 ml) 懸濁液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (0.41 g) を加え 2 時間  
15 攪拌した。反応系に *trans*-4-[N-(4-アミノシクロヘキシルメチル)-N-メチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸-*tert*-ブチル (698 mg) 及び トリエチルアミン (0.4 ml) のアセトニトリル溶液 (30 ml) を加え、20 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3 → 1:2) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色の結晶として *trans*-N-[4-[N-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノメチル]シクロヘキシル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 65) (560 mg) を得た。

25 m.p. 146-150 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94-1.32 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.55-1.79 (5H, m),  
1.81-1.96 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.22 (2H, d, J=9.0 Hz), 2.25 (3H, s),  
2.39 (3H, s), 2.36-2.54 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.96 (2H, t, J=4.4 Hz),  
3.72-3.93 (1H, m), 4.04-4.22 (2H, m), 4.31 (2H, t, J=4.4 Hz), 5.66 (1H, d,

$J=7.8$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.12 (1H, s), 7.19-7.28 (2H, m), 7.38-7.52 (4H, m).

IR (KBr) 3352, 1701, 1686, 1618, 1527, 1491, 1425, 1240, 1163, 1043, 812  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 73.56 ; H, 8.40 ; N, 7.15 ; Found. C, 73.38 ;

5 H, 8.13 ; N, 7.16.

#### 実施例 66 (化合物 66 の製造)

*trans*-N-[4-[N-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノメチル]シクロヘキシル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド  
 10 (0.41 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、室温で濃塩酸 (5 ml) を加え、2日間攪拌した。減圧下濃縮後、生じた結晶を再結晶 (エタノール/ジエチルエーテル) によって精製し、無色の結晶として *trans*-N-[4-[N-(ピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノメチル]シクロヘキシル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド・2塩酸塩 (化合物 66) (381 mg) を得た。  
 15

m.p. 249 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.93-1.47 (4H, m), 1.62-2.28 (9H, m), 2.34 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.79-3.10 (4H, m), 3.25-3.71 (3H, m), 4.15-4.54 (5H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.19-7.28 (3H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.98-9.29 (1H, m).  
 20

IR (KBr) 3390, 2939, 1639, 1493, 1460, 1352, 1267  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 61.48 ; H, 7.99 ; N, 6.94 ; Found. C, 61.68 ; H, 7.54 ; N, 6.91.

#### 実施例 67 (化合物 67 の製造)

25 6-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸 (150 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (114 mg) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液に、室温で 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (162 mg) を加え 2 時間攪拌した。反応系に *trans*-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミ

- ノメチル] シクロヘキシルアミン・2塩酸塩 (253mg)、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (257mg) 及びトリエチルアミン (0.16ml) のアセトニトリル溶液 (20ml) を加え、5時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル1:1) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、無色の結晶として *trans*-6-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシル]-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボキサミド (化合物67)
- 10 (144mg) を得た。

m.p. 141-143 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92-1.31 (4H, m), 1.49-1.71 (5H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.44-2.63 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.70-3.92 (1H, m), 3.95-4.06 (2H, m),
- 15 5.02 (2H, s), 5.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 7.21-7.30 (3H, m), 7.40-7.44 (3H, m).

IR (KBr) 3315, 1647, 1606, 1545, 1487, 1336, 1240, 1142, 808 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 75.92; H, 8.07; N, 5.90; Found. C, 75.22; H, 7.96; N, 5.90.

- 20 実施例68 (化合物68の製造)

- 3-(4-メチルフェニル)-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 (150mg) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (114mg) のアセトニトリル (15ml) 懸濁液に、室温で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (162mg) を加え2時間攪拌した。反応系
- 25 に *trans*-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2塩酸塩 (253mg)、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン (257mg) 及びトリエチルアミン (0.16ml) のアセトニトリル溶液 (20ml) を加え、4時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマト  
 グラフィー（エタノール／酢酸エチル 1 : 2）及び再結晶（エタノール）によっ  
 て精製し、無色の結晶として *trans*-3-(4-メチルフェニル)-N-[4-  
 5 [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]シクロ  
 ヘキシル]-2H-1-ベンゾピラン-6-カルボキサミド（化合物 68）（1  
 90 mg）を得た。

m.p. 205-207 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96-1.27 (4H, m), 1.52-1.76 (5H, m), 1.83-1.96 (2H,  
 m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.24 (2H, d, J=7.8 Hz), 2.26 (3H, s), 2.38 (3H, s),  
 10 2.45-2.62 (1H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.83-4.09 (3H, m), 5.22 (2H, d, J=1.4  
 Hz), 5.82 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.79 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21 (2H,  
 d, J=8.0 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.51 (2H, m).

IR (KBr) 3356, 1633, 1529, 1493, 1331, 1221, 1140, 808 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 75.92 ; H, 8.07 ; N, 5.90 ; Found. C, 75.82 ;  
 15 H, 8.08 ; N, 5.93.

#### 実施例 69（化合物 69 の製造）

2-(4-メチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]  
 チオフェン-5-カルボン酸（150 mg）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾ  
 ール（107 mg）のアセトニトリル（15 ml）懸濁液に、室温で1-エチル  
 20 -3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（152 mg）  
 を加え2時間攪拌した。反応系に *trans*-4-[N-メチル-N-(テトラ  
 ヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]シクロヘキシルアミン・2塩酸塩（2  
 36 mg）、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン（240 mg）  
 及びトリエチルアミン（0.15 ml）のアセトニトリル溶液（20 ml）  
 25 を加え、20時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。  
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去  
 した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール／酢酸エチル 1 : 2 → 2 :  
 3）及び再結晶（酢酸エチル／ヘキサン）によって精製し、淡黄色の結晶として  
*trans*-2-(4-メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テ

トラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシル] -7, 8-ジヒドロ-6H-シクロヘプタ[b]チオフェン-5-カルボキサミド(化合物69)(137mg)を得た。

m. p. 192-197 °C

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81-1.23 (4H, m), 1.52-1.72 (5H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.24 (2H, d, J=8.8 Hz), 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.43-2.63 (1H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.27-3.44 (2H, m), 3.66-3.92 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 5.62 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (2H, s), 7.17 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=7.8 Hz).
- 10 IR (KBr) 3278, 1641, 1608, 1535, 1452, 1319, 1236, 1140, 810 cm<sup>-1</sup>  
元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.60; H, 8.20; N, 5.64; Found. C, 72.58; H, 8.03; N, 5.65.

#### 実施例70 (化合物70の製造)

- 2-メチル-6-(4-メチルフェニル)キノリン-3-カルボン酸(150  
15 mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(109mg)のアセトニトリル(15ml)懸濁液に、室温で1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(156mg)を加え2時間攪拌した。反応系にtrans-4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]シクロヘキシルアミン・2塩酸塩(242mg)、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(246mg)及びトリエチルアミン(0.  
20 15ml)のアセトニトリル溶液(15ml)を加え、4日間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール/酢酸エチル1:2→1:1)及び再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、無色の結晶としてtrans-2-メチル-6-(4-  
25 -メチルフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]シクロヘキシル]キノリン-3-カルボキサミド(化合物70)(142mg)を得た。

m. p. 163-165 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93-1.34 (4H, m), 1.52-1.75 (5H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.12-2.32 (2H, m), 2.26 (2H, d, J=5.4 Hz), 2.27 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.45-2.65 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.29-3.43 (2H, m), 3.86-4.09 (3H, m), 5.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.59 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.98 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 8.04-8.09 (2H, m).

IR (KBr) 3277, 1639, 1539, 1491, 1448, 1140, 812 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 76.10 ; H, 8.12 ; N, 8.59 ; Found. C, 76.00 ; H, 8.03 ; N, 8.60.

#### 実施例 7 1 (化合物 7 1 の製造)

10 (E) - 3 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] アクリル酸 (200mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (166mg) のアセトニトリル (10ml) 懸濁液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (235mg) を加え 2 時間攪拌した。

15 反応系に trans - 4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (368mg)、トリエチルアミン (0.23ml) 及び 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] - 7 - ウンデセン (374mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液を加え、さらに 18 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、カラムクロ

20 マトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 1) 及び再結晶 (エタノール/酢酸エチル) によって精製し、黄色の結晶として trans - (E) - N - [4 - (N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチルシクロヘキシル) - 3 - [5 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] アクリルアミド (化合物 7 1) (246mg) を得た。

25 m. p. 199-201 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95-1.27 (4H, m), 1.48-1.70 (5H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.23 (2H, dd, J=8.8 Hz), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.42-2.61 (1H, m), 3.28-3.43 (2H, m), 3.74-3.93 (1H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 5.35 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.13 (1H, d, J=15.2 Hz), 7.14-7.22 (4H, m), 7.49 (2H,

d,  $J=8.0$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=15.2$  Hz).

IR (KBr) 3273, 1645, 1603, 1549, 1456, 1236, 1211, 797  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 71.08 ; H, 8.04 ; N, 6.14 : Found. C, 71.11 ; H, 7.99 ; N, 6.17

5 実施例 7 2 (化合物 7 2 の製造)

(E) - 3 - [4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] アクリル酸 (150 mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (124 mg) のアセトニトリル (10 ml) 懸濁液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (177 mg) を加え 2 時間攪拌した。

- 10 反応系に trans - 4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (276 mg)、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] - 7 - ウンデセン (281 mg) 及び トリエチルアミン (0.17 ml) のアセトニトリル溶液 (15 ml) を加え、16 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
- 15 洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1 : 2) 及び再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として (trans, E) - 3 - [4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 2 - イル] - N - [4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] シクロヘキシル] アクリルアミド (化
- 20 合物 7 2) (191 mg) を得た。

m.p. 180-183  $^{\circ}\text{C}$

- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94-1.26 (4H, m), 1.50-1.74 (5H, m), 1.79-1.94 (2H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 2.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 2.25 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.42-2.62 (1H, m), 3.36 (2H, dt,  $J=2.8, 11.0$  Hz), 3.75-3.94 (1H, m), 3.96-4.06
- 25 (2H, m), 5.41 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.36 (1H, s), 7.43-7.48 (3H, m), 7.75 (1H, d,  $J=15.4$  Hz).

IR (KBr) 3317, 1649, 1614, 1539, 1333, 1201, 816  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  Calcd. C, 71.64 ; H, 8.02 ; N, 6.19 : Found. C, 71.34 ; H, 7.97 ; N, 6.29.

## 実施例 7 3 (化合物 7 3 の製造)

(E) - 3 - [5 - (4 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] アクリル酸  
(150 mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (134 mg) のアセト  
ニトリル (15 ml) 懸濁液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミ  
5 ノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.19 g) を加え 2 時間攪拌した。反  
応系に *trans* - 4 - [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル)  
アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2 塩酸塩 (198 mg)、1, 8 - ジア  
ザビシクロ [5, 4, 0] - 7 - ウンデセン (0.2 g) 及び トリエチルアミン  
(0.18 ml) のアセトニトリル溶液 (20 ml) を加え、64 時間攪拌した。  
10 減圧下濃縮した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、析出した固体を  
再結晶 (エタノール/酢酸エチル) によって精製し、無色の結晶として (*trans*, E) - 3 - [5 - (4 - メチルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - N - [4  
- [N - メチル - N - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) アミノメチル] シクロ  
15 ヘキシル] アクリルアミド (化合物 7 3) (226 mg) を得た。

m. p. 233-236 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96-1.30 (4H, m), 1.51-1.71 (5H, m), 1.81-1.95 (2H, m), 2.03-2.18 (2H, m), 2.23 (2H, d, J=8.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.45-2.61 (1H, m), 3.36 (2H, dt, J=3.0, 11.4 Hz), 3.77-4.08 (3H, m), 5.53  
20 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.50 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.93 (1H, dd, J=2.2, 2.2 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr) 3302, 1659, 1612, 1541, 1344, 976, 822 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Calcd. C, 75.13; H, 8.33; N, 9.39; Found. C, 75.06;  
25 H, 8.11; N, 9.34.

## 実施例 7 4 (化合物 7 4 の製造)

(E) - 3 - [4 - (4 - メチルフェニル) フラン - 2 - イル] アクリル酸 (150 mg) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (133 mg) のアセトニトリル (15 ml) 懸濁液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロ



ロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (189mg) を加え2時間攪拌した。反応系に *trans*-4-[*N*-メチル-*N*-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシルアミン・2塩酸塩 (295mg)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (0.3g) 及びトリエチルアミン (0.18ml) のアセトニトリル溶液 (15ml) を加え、4日間攪拌した。減圧下濃縮した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール/酢酸エチル 1:3→1:2) 及び再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) によって精製し、淡黄色の結晶として (*trans*, *E*)-3-[4-(4-メチルフェニル) フラン-2-イル]-*N*-[4-[*N*-メチル-*N*-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] シクロヘキシル] アクリルアミド (化合物74) (137mg) を得た。

m.p. 165-167 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87-1.28 (4H, m), 1.47-1.66 (5H, m), 1.76-1.96 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.22 (2H, d, J=8.4 Hz), 2.24 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.42-2.60 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.73-3.92 (1H, m), 3.95-4.06 (2H, m), 5.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.33 (1H, d, J=15.4 Hz), 6.60 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.0 Hz).

IR (KBr) 3319, 1651, 1614, 1541, 1989, 1219, 1142, 955, 779 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 74.28; H, 8.31; N, 6.42; Found. C, 74.13; H, 8.07; N, 6.36.

#### 実施例75 (化合物75の製造)

*trans*-(*E*)-*N*-[4-(*N*-メチル-*N*-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチルシクロヘキシル)-3-[5-(4-メチルフェニル) チオフェン-2-イル] アクリルアミド (100mg) のDMF (3ml) 溶液に、室温でヨウ化メチル (0.03ml) を加え、24時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、エタノールを加えた。析出した結晶をろ過によって集め、淡黄色の結晶としてヨウ化-*N*, *N*-ジメチル-*N*-[*trans*-4-[(*E*)-3-

5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.12-1.37 (4H, m), 1.63-2.05 (8H, m), 2.33 (3H, s), 2.99 (6H, s), 3.10-3.23 (2H, m), 3.26-3.42 (3H, m), 3.46-3.80 (2H, m), 3.97-4.11 (2H, m), 6.35 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.44 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.53 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.6 Hz).

元素分析  $C_{28}H_{39}N_7O_2Si \cdot 0.3H_2O$  Calcd. C, 56.05 ; H, 6.65 ; N, 4.67 : Found. C, 55.95 ; H, 6.50 ; N, 4.70.

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4

15 一カルボン酸 (1.2 g) をジクロロメタン (10 ml) に懸濁し、氷冷下、オキサリルクロリド (1.1 ml)、ジメチルホルムアミド (触媒量) を加え、室温で、2 時間攪拌した。溶媒を留去後、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、4-トリフルオロアセトアミドピペリジン (0.85 g) とトリエチルアミン (1.8 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液中に氷冷下、滴下した。

20 窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶（1.8 g）を得た。酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、1-（7-（4-メチルフェニル）-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル）-4-トリフルオロアセトアミドピペリジン  
25 ンを無色プリズムとして得た。

$$^1\text{H-NMR} (\delta \text{ ppm, CDCl}_3) \text{ 1.40-1.62 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=4.4Hz), 2.98-3.15 (2H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 4.34 (2H, t, J=4.4Hz), 4.34-4.45 (2H, m), 6.30 (1H, d, J=8.0Hz), 6.47 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz),}$$

7.24 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.35-7.45 (4H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 3250, 2926,  $1715\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 65.49; H, 5.50; N, 6.11. Found C, 65.32; H, 5.57; N, 6.08.

5 実施例 76 (化合物 76 の製造)

1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-トリフルオロアセトアミドピペリジン (1.6 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム (7 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、4-アミノ-1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)ピペリジン (化合物 76) (1.1 g) を無色プリズムとして得た。

mp 123-127°C.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.22-1.40 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.92-3.05 (3H, m), 4.14-4.36 (2H, m), 4.34 (2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37-7.46 (4H, m).

IR(KBr)  $\nu$ : 2938,  $1605\text{cm}^{-1}$ .

20 Anal. calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 76.21; H, 7.23; N, 7.73. Found C, 75.92; H, 7.14; N, 7.77.

実施例 77 (化合物 77 の製造)

4-アミノ-1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)ピペリジン (0.3 g)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.083 g) を1,2ジクロロエタン (6 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.25 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチ

ルに溶かし 4 N 塩酸/酢酸エチル (0.5 ml) を加え、析出した粉末をろ取した。ヘキサンで洗い、1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピペリジン塩酸塩(化合物 77) (0.35 g) を無色アモルファスとして得た。

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 1.62 (4H, br), 1.93-2.13 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, s-like), 2.98 (2H, br), 3.40-3.53 (4H, m), 3.89-3.94 (2H, m), 4.17-4.28 (4H, m), 6.54 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.46-7.61 (4H, m), 9.07 (2H, br).

10 IR(KBr)  $\nu$ : 2951, 2791, 2737, 2693, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.11; H, 7.33; N, 5.76. Found C, 69.08; H, 7.20; N, 5.97.

#### 実施例 78 (化合物 78 の製造)

1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピペリジン塩酸塩 (0.2 g)、37%ホルマリン (0.05 ml)、トリエチルアミン (0.06 ml) を 1,2-ジクロロエタン (5 ml) に懸濁し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.13 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和、

20 酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし 4 N 塩酸/酢酸エチル (0.5 ml) を加え、析出した粉末をろ取した。ジエチルエーテルで洗い、1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボニル)-4-((N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル))アミノ)ピペリジン塩酸塩(化合物 78) (0.19 g) を

25 無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) 1.60-1.85 (4H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.67 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2.80 (2H, t-like), 2.96 (2H, br), 3.29-3.46 (3H, m), 3.70 (1H, br), 3.94-4.00 (2H, m), 4.25 (2H, br), 4.28 (2H, t-like), 6.59 (1H,

s), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.46-7.55 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=2.6Hz), 10.07 (1H, br).

IR(KBr)  $\nu$ : 2963, 2649, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 67.62; H, 7.63; N, 5.44. Found C, 67.48;

5 H, 7.65; N, 5.43.

#### 参考例 109

7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルバルデヒド (2.0 g)、4-トリフルオロアセトアミドピペリジン (1.56 g) を 1,2-ジクロロエタン (50 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。トリエチルアミン (1.1 ml)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.8 g) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、粗結晶 (3.0 g) を得た。一部を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イルメチル)-4-トリフルオロアセトアミドピペリジンを淡黄色結晶として得た。

mp 94-96°C.

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43-1.61 (2H, m), 1.96-2.17 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.69 (2H, t, J=4.8Hz), 2.82-2.88 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.75-3.95 (1H, m), 4.26 (2H, t, J=4.8Hz), 6.13 (1H, d, J=7.2Hz), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22 (2H, d, J=8.1Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=8.1Hz).

IR(KBr)  $\nu$ : 3299, 2948, 1703  $\text{cm}^{-1}$ .

25 Anal. calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.01; H, 6.16; N, 6.25. Found C, 67.16; H, 6.13; N, 6.07.

#### 実施例 79 (化合物 79 の製造)

1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチル-4-(トリフルオロアセトアミド)ピペリジン (2.7

g) をメタノール (200 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム (20 ml) を加え、室温で2日間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、4-アミノ-1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチルピペリジン (化合物79) (1.44 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26-1.47 (2H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.61-2.69 (1H, m), 2.71 (2H, t, J=4.8Hz), 2.80-2.85 (2H, m), 3.03 (2H, s), 4.26 (2H, t, J=4.8Hz), 6.34 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.22 (2H, d, J=8.0Hz), 7.28-7.36 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz).

IR(KBr) ν : 2936, 1576, 1493 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·0.2H<sub>2</sub>O: C, 78.46; H, 8.13; N, 7.96. Found C, 78.35; H, 7.97; N, 7.56.

#### 実施例80 (化合物80の製造)

4-アミノ-1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチルピペリジン (0.4 g)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.12 g) を1,2-ジクロロエタン (10 ml) に溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.34 g) を加えた。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム (メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル) で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、1-(7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチル-4-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピペリジン (化合物80) (0.17 g) を無色結晶として得た。

mp 101-103°C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26-1.50 (4H, m), 1.78-2.05 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.60-2.72 (3H, m), 2.76-2.89 (3H, m), 3.04 (2H, s), 3.40 (2H, dt, J=2.2,

11. 7Hz), 3. 94-4. 00 (2H, m), 4. 26 (2H, t, J=5. 0Hz), 6. 34 (1H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 22 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 28-7. 36 (2H, m), 7. 45 (2H, d, J=8. 1Hz).

IR(KBr)  $\nu$ : 2936, 1493 $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 77. 74; H, 8. 39; N, 6. 48. Found C, 77. 49; H, 8. 44;

5 N, 6. 71.

#### 実施例 8 1 (化合物 8 1 の製造)

4-アミノ-1-(7-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベン  
ゾオキセピン-4-イル)メチルピペリジン(0. 3 g)、テトラヒドロ-4  
H-ピラン-4-オン(0. 09 g)を1, 2-ジクロロエタン(10 ml)に  
10 溶かし、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0. 26 g)を加え  
た。窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。37%ホルムアルデヒド水溶液(0.  
1 ml)を加え、氷冷下、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(0. 3 g)  
を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、1N水酸化ナトリ  
ウム水溶液を用いて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で  
15 洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、溶媒を留去した。残渣をシリカゲ  
ルカラム(メタノール/トリエチルアミン/酢酸エチル)で精製した。酢酸エチ  
ルに溶かし4N塩酸/酢酸エチル(0. 4 ml)、ヘキサンを加え、析出した粉  
末をろ取した。ヘキサンで洗い、1-(7-(4-メチルフェニル)-2, 3-  
ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)メチル-4-(N-メチル-N-  
20 (テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピペリジン二塩酸塩(化合物 8 1)  
(0. 21 g)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1. 70-1. 99 (2H, m), 2. 07-2. 24 (2H, m), 2. 34 (3H, s),  
2. 34-2. 39 (2H, m), 2. 63-2. 74 (3H, m), 2. 91 (2H, br), 3. 00-3. 20 (2H, m),  
3. 26-3. 40 (2H, m), 3. 45-3. 61 (2H, m), 3. 70-3. 90 (3H, m), 3. 90-4. 20 (3H, m),  
25 4. 25 (2H, br), 6. 77 (1H, s), 7. 02 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 26 (2H, d, J=8. 2Hz),  
7. 45-7. 53 (4H, m), 11. 06 (2H, br).

IR(KBr)  $\nu$ : 2940, 2654, 1493 $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 1 1 0

7-フェニル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(1. 00 g)

をメタノール（25 ml）に溶解させ、濃硫酸（0.1 ml）を加え、48時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール（50 ml）に溶解させ、乾燥10%パラジウム炭素（0.05 g）を加え、水素雰囲気下、常温常圧で48時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過操作により除き、濾液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）で精製し、油状物を得た。これをメタノール（15 ml）に溶解させ、1N水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え3時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却後、希塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸（677 mg）を無色結晶として得た。

mp 164-166°C

元素分析  $C_{17}H_{16}O_2$  として

Calcd: C, 80.93; H, 6.39.

Found: C, 80.83; H, 6.30.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3030, 2924, 1693, 1483, 1294, 1234, 764, 700

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.83-2.05 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.75-3.05 (3H, m), 3.12 (2H, d,  $J=7.4Hz$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.8Hz$ ), 7.27-7.46 (5H, m), 7.52-7.60 (2H, m).

実施例 82（化合物 82 の製造）

7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸（400 mg）をTHF（7 ml）に溶解させ、塩化オキサリル（207  $\mu$ l）とDMF 1滴を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をTHF（7 ml）に溶解させ、室温で1-（4-アミノベンジル）ピペリジン（333 mg）とトリエチルアミン（267  $\mu$ l）を加えた。この反応液を室温で17時間攪拌した後、水（100 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和



食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (化合物 8 2) (604mg) を淡褐色結晶として得た。

mp 185-187°C

元素分析  $C_{29}H_{32}N_2O$  として

Calcd: C, 82.04; H, 7.60; N, 6.60.

Found: C, 81.98; H, 7.45; N, 6.63.

10 IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3288, 2933, 1657, 1603, 1537, 1485, 1410, 1321, 760, 696  
 $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.75 (6H, m), 1.90-2.15 (1H, m), 2.18-2.42 (5H, m), 2.60-2.78 (1H, m), 2.88-3.05 (2H, m), 3.08-3.30 (2H, m), 3.44 (2H, m), 7.15-7.60 (13H, m).

実施例 8 3 (化合物 8 3 の製造)

15 N-[4-(ピペリジノメチル)フェニル]-7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド (300mg) を DMF (3ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (132  $\mu$ l) を加え、室温で 17 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、ヨウ化 1-[4-(7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド)ベンジル]-1-メチルピペリジニウム (化合物 8 3) (374mg) を無色結晶として得た。

mp 205-208°C

元素分析  $C_{30}H_{35}N_2OI \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd: C, 62.61; H, 6.30; N, 4.87.

25 Found: C, 62.94; H, 6.08; N, 5.05.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3439, 1660, 1599, 1531, 1485, 1417, 1321, 760

$^1H$  NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.95 (6H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.75-3.10 (9H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 4.52 (2H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 7.35-7.55 (7H, m), 7.64 (2H, d,  $J=7.6Hz$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.2Hz$ ), 10.28 (1H,

s).

参考例 111

- 3-ヒドロキシ安息香酸エチル (5.00 g)、臭化ベンジル (4.29 ml)、炭酸カリウム (6.24 g) およびアセトン (50 ml) から成る混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて 2 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、濃塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-ベンジロキシ安息香酸 (5.10 g) を無色結晶として得た。

mp 140-141°C

元素分析  $C_{14}H_{12}O_3$  として

Calcd: C, 73.67; H, 5.30.

- 15 Found: C, 73.70; H, 5.32.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3030, 2897, 1684, 1603, 1450, 1323, 1296, 1250, 1039, 760, 733

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.13 (2H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.28-7.48 (6H, m), 7.70-7.77 (2H, m).

20 参考例 112

- 3-ヒドロキシ安息香酸エチル (5.00 g)、塩化 4-メチルベンジル (4.78 ml)、炭酸カリウム (6.24 g)、ヨウ化ナトリウム (5.41 g) およびアセトン (50 ml) から成る混合物を 15 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて 3 時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、濃塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-(4-メチルベンジロキシ)安息

香酸 (5.92 g) を無色結晶として得た。

mp 152-154°C

元素分析  $C_{15}H_{14}O_3$  として

Calcd: C, 74.36; H, 5.82.

5 Found: C, 74.16; H, 5.77.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3010, 2897, 1684, 1605, 1454, 1298, 1248, 1041, 802, 760

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.17-7.27 (3H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 7.70-7.77 (2H, m).

参考例 113

- 10 3-ヒドロキシ安息香酸エチル (5.00 g)、1-(クロロメチル)ナフタレン (5.40 ml)、炭酸カリウム (6.24 g)、ヨウ化ナトリウム (触媒量) およびアセトン (50 ml) から成る混合物を24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮した後、残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えて2時間加熱還流した。この反応液を室温に冷却し、濃塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-(1-ナフチルメトキシ)安息香酸 (7.14 g) を無色結晶として得た。

20 mp 177-179°C

元素分析  $C_{18}H_{14}O_3$  として

Calcd: C, 77.68; H, 5.07.

Found: C, 77.41; H, 4.89.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3049, 2887, 1714, 1691, 1595, 1439, 1308, 1277, 1238, 1014,

25 781, 756

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5.55 (2H, s), 7.24-7.32 (1H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.73-7.95 (4H, m), 8.02-8.10 (1H, m).

実施例 84 (化合物 84 の製造)

3-ベンジロキシ安息香酸 (800 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、

- 塩化オキサリル (397  $\mu$ l) と DMF 1 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (15 ml) に溶解させ、室温で 1 - (4-アミノベンジル) ピペリジン (733 mg) とトリエチルアミン (589  $\mu$ l) を加えた。この反応液を室温で 17 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、
- 5 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-ベンジロキシ-4'-(ピペリジノメチル) ベンズアニリド (化合物 84) (1.06 g) を無色結晶として得た。

mp 137-138°C

- 10 元素分析  $C_{26}H_{28}N_2O_2$  として

Calcd: C, 77.97; H, 7.05; N, 6.99.

Found: C, 77.73; H, 7.15; N, 6.91.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3348, 2929, 1645, 1597, 1524, 1319, 1273, 750, 698

- $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.70 (6H, m), 2.32-2.43 (4H, m), 3.46 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.11-7.20 (1H, m), 7.28-7.60 (12H, m), 7.77 (1H, s).
- 15

実施例 85 (化合物 85 の製造)

- 3-(4-メチルベンジロキシ)安息香酸 (1.00 g) を THF (15 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (468  $\mu$ l) と DMF 1 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (15 ml) に溶解させ、室温
- 20 で 1-(4-アミノベンジル) ピペリジン (864 mg) とトリエチルアミン (695  $\mu$ l) を加えた。この反応液を室温で 3 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-(4-メチルベンジロキシ)-4'-(ピペリジノ
- 25 メチル) ベンズアニリド (化合物 85) (1.25 g) を無色結晶として得た。

mp 153-155°C

元素分析  $C_{27}H_{30}N_2O_2$  として

Calcd: C, 78.23; H, 7.29; N, 6.76.

Found: C, 78.05; H, 7.25; N, 6.75.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3348, 2941, 1655, 1597, 1581, 1524, 1410, 1321, 1269, 1051, 800

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.75 (6H, m), 2.30-2.45 (7H, m), 3.47 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.10-7.40 (9H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.78 (1H, s).

5 実施例 86 (化合物 86 の製造)

3-(1-ナフチルメトキシ)安息香酸 (1.00 g) を THF (10 ml) に溶解させ、塩化オキサリル (407  $\mu\text{l}$ ) と DMF 1 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を THF (15 ml) に溶解させ、室温で 1-(4-アミノベンジル)ピペリジン (751 mg) とトリエチルアミン (604  $\mu\text{l}$ ) を加えた。この反応液を室温で 96 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶することにより、3-(1-ナフチルメトキシ)-4'-(ピペリジノメチル)ベンズアニリド (化合物 86) (1.25 g) を無色結晶として得た。

15 mp 171-173°C

元素分析  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$  として

Calcd: C, 79.65; H, 6.73; N, 6.19.

Found: C, 79.55; H, 6.76; N, 6.19.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2929, 1655, 1597, 1581, 1522, 1410, 1321, 1290, 1269,

20 793

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.70 (6H, m), 2.33-2.43 (4H, m), 3.47 (2H, s), 5.57 (2H, s), 7.20-7.65 (12H, m), 7.78 (1H, s), 7.84-7.93 (2H, m), 8.03-8.08 (1H, m).

実施例 87 (化合物 87 の製造)

25 3-ベンジロキシ-4'-(ピペリジノメチル)ベンズアニリド (560 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (261  $\mu\text{l}$ ) を加え、室温で 14 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100 ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、ヨウ化 1-[4-(3-ベンジロキシベンゾイルアミノ)ベンジル]-1-メチルピペリジニウム (化合物 87) (724 mg) を無色結

晶として得た。

mp 192-194℃

元素分析  $C_{27}H_{31}N_2O_2I$  として

Calcd: C, 59.78; H, 5.76; N, 5.16.

5 Found: C, 59.51; H, 5.67; N, 5.46.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3437, 3317, 1662, 1593, 1520, 1317, 1273, 1016, 750, 700

$^1H$  NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.92 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 4.54 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.23-7.60 (11H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.4Hz$ ), 10.42 (1H, s).

#### 10 実施例 88 (化合物 88 の製造)

3-(4-メチルベンジロキシ)-4'-(ピペリジノメチル)ベンズアニリド (900mg) を DMF (5ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (405  $\mu$ l) を加え、室温で 15 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (200ml) を加え、生じた沈殿物を濾取することにより、ヨウ化 1-メチル-1-[4-[3-(4-メチルベンジロキシ)ベンゾイルアミノ]ベンジル]ピペリジニウム (化合物 88) (1.05g) を無色結晶として得た。

15

mp 210-212℃

元素分析  $C_{28}H_{33}N_2O_2I \cdot 0.5H_2O$  として

Calcd: C, 59.47; H, 6.06; N, 4.95.

20 Found: C, 59.77; H, 5.94; N, 5.10.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3298, 2949, 1657, 1595, 1520, 1483, 1416, 1321, 1275, 1213, 1012, 804

$^1H$  NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 4.56 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.17-7.60 (10H, m), 7.93 (2H, d,  $J=8.4Hz$ ), 10.43 (1H, s).

25

#### 実施例 89 (化合物 89 の製造)

3-(1-ナフチルメトキシ)-4'-(ピペリジノメチル)ベンズアニリド (950mg) を DMF (8ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (394  $\mu$ l) を加え、室温で 38 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (200ml) を加え、

生じた沈殿物を濾取することにより、ヨウ化1-メチル-1-[4-[3-(1-ナフチルメトキシ)ベンゾイルアミノ]ベンジル]ピペリジニウム(化合物89)(1.21g)を無色結晶として得た。

mp 211-213°C

5 元素分析  $C_{31}H_{33}N_2O_2I$  として

Calcd: C, 62.84; H, 5.61; N, 4.73.

Found: C, 62.47; H, 5.61; N, 4.73.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3442, 3282, 1655, 1597, 1520, 1485, 1417, 1325, 1273, 793

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-2.00 (6H, m), 2.92 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 4.54 (2H, s), 5.66 (2H, s), 7.35-7.75 (10H, m), 7.80-8.05 (4H, m), 8.07-8.17 (1H, m), 10.44 (1H, s).

実施例90(化合物90の製造)

3-(4-メチルベンジロキシ)-4'-(ピペリジノメチル)ベンズアニリド(150mg)をTHF(5ml)に溶解させ、0°Cで70% mCPBA (m-クロロ過安息香酸)(116mg)を加え、0°Cで1時間撹拌した。この反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10ml)と飽和炭酸カリウム水溶液(10ml)を加え、室温で30分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル/メタノールで再結晶することにより、3-(4-メチルベンジロキシ)-4'-(1-オキシピペリジノメチル)ベンズアニリド(化合物90)(77mg)を無色結晶として得た。

mp 128-130°C

元素分析  $C_{27}H_{30}N_2O_3 \cdot 1.0H_2O$  として

Calcd: C, 72.30; H, 7.19; N, 6.25.

Found: C, 72.53; H, 6.96; N, 6.28.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3388, 2939, 1662, 1597, 1520, 1414, 1321, 1271, 1211, 806, 748

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.80 (4H, m), 2.10-2.50 (5H, m), 3.00-3.18 (4H, m), 4.33 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.09-7.60 (10H, m), 7.77 (2H, d,  $J=8.0Hz$ ),

8.69 (1H, s).

実施例 9 1 (化合物 9 2 の製造)

N-[4-(エトキシカルボニイミドイル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg) のエタノール溶液 (4 ml) 溶液にエチレンジアミン (0.09 ml) を加えた。室温で一晩攪拌後、濃縮し、重曹水を加えた。酢酸エチル/テトラヒドロフランより抽出し、食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮し、酢酸エチル/メタノールより再結晶し、N-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 9 2) (60 mg) を無色結晶として得た。

m.p. 282-283°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.34 (s, 3H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.60 (brs, 4H), 4.2-4.4 (m, 2H), 6.87 (brs, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.0), 7.27 (d, 2H, J = 8.4), 7.37 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.7-7.8 (m, 5H), 10.15 (s, 1H).

IR (KBr) 1649, 1605, 1525, 1508, 1489, 1321, 1260, 810cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Calcd. C, 76.57; H, 5.95; N, 9.92; Found. C, 76.45; H, 6.08; N, 9.97.

実施例 9 2 (化合物 9 3 の製造)

N-[4-(2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-7-(メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (120 mg) の THF/DMF (10 ml/1 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.09 ml)、塩化アセチル (0.024 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (無水硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製し、さらに酢酸エチル/メタノールで再結晶し、N-[4-(1-アセチル-2-イミダゾリン-2-イル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 9 3) (56 mg) を無色結晶として得た。



m. p. 222-224°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.90 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.85-4.15 (4H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.6), 7.06 (1H, d, J = 8.6), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.6 (6H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.8), 7.78 (1H, brs).

5 IR (KBr) 1665, 1649, 1530, 1512, 1391, 1279, 841, 814cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> Calcd. C, 74.82; H, 5.85; N, 9.03; Found. C, 74.58; H, 5.67; N, 8.95.

#### 実施例 9 3 (化合物 9 4 の製造)

N-(4-シアノメチルフェニル)-7-(4-メチルフェニル)-2, 3-  
10 ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (789mg) に氷冷下、  
24%塩化水素/エタノール/ジオキサン溶液 (10ml) を加えた。室温で3  
時間攪拌後、濃縮した。エタノール (20ml) を加えて懸濁させ、氷冷下、エ  
チレンジアミン (0.4ml) を加えた。室温で15時間攪拌後、濃縮し、重曹  
水を加えた。酢酸エチルより抽出し、食塩水で洗浄した。乾燥後 (硫酸マグネシ  
15 ウム)、濃縮し、酢酸エチル/メタノールより再結晶し、N-[4-[(2-イ  
ミダゾリン-2-イル)メチル]フェニル]-7-(4-メチルフェニル)-2,  
3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 9 4) (5  
80mg) を無色結晶として得た。

m. p. 210-212°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.38 (3H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.59  
(4H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 7.03 (d, 1H, J = 8.2), 7.15-7.35 (5H, m), 7.4-7.6  
(6H, m).

IR (KBr) 1649, 1603, 1516, 1493, 1327, 1265, 1256, 816cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.1H<sub>2</sub>O Calcd. C, 73.82; H, 6.42; N, 9.22; Found. C, 73.85;

25 H, 6.31; N, 9.08.

#### 実施例 9 4 (化合物 9 5 の製造)

N-[4-[(2-イミダゾリン-2-イル)メチル]フェニル]-7-(4-  
-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキ  
サミド (200mg) の THF (10ml) / DMF (1ml) 溶液にトリエチ

ルアミン (0.095 ml)、塩化アセチル (0.036 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (硫酸マグネシウム)、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) ついで再結晶 (酢酸エチル/ジエチルエーテル) により精製し、N-[4-[ (1-アセチル-2-イミダゾリン-2-イル) メチル] フェニル] -7-(4-メチルフェニル) -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 95) (77 mg) を無色結晶として得た。

m. p. 174-176°C

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.13 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.0-3.15 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.36 (2H, t,  $J = 4.8$ ), 7.05 (1H, d,  $J = 8.0$ ), 7.2-7.35 (4H, m), 7.4-7.6 (7H, m).

IR (KBr) 1655, 1532, 1516, 1493, 1395, 1319, 1244,  $814\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 72.94; H, 6.24; N, 8.51; Found. C, 72.99;

- 15 H, 6.00; N, 8.53.

#### 実施例 95 (化合物 96 の製造)

- N-[4-[ (2-イミダゾリン-2-イル) メチル] フェニル] -7-(4-メチルフェニル) -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (150 mg) の THF (5 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.06 ml)、クロロ炭酸メチル (0.03 ml) を加えた。0°C で 1 時間攪拌後、氷冷下、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。食塩水で洗浄し、抽出液を乾燥後 (硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 4/1) により精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、N-[4-[ (1-メトキシカルボニル-2-イミダゾリン-2-イル) メチル] フェニル] -7-(4-メチルフェニル) -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド (化合物 96) (71 mg) を無色結晶として得た。

m. p. 170-171°C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t,  $J = 5.0$ ), 3.73 (3H,

s), 3.81 (4H, s), 4.08 (2H, s), 4.36 (2H, t,  $J = 5.0$ ), 7.06 (1H, d,  $J = 8.6$ ), 7.2-7.35 (4H, m), 7.4-7.6 (7H, m).

IR (KBr) 1730, 1663, 1514, 1491, 1381, 1318, 1265, 1020,  $810\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  Calcd. C, 72.71; H, 5.90; N, 8.48; Found. C, 72.43; H, 5.94;

5 N, 8.33.

#### 参考例 114

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g) をアセトン (70 ml) に溶解させ、塩化4-メチルベンジル (6.51 ml)、炭酸カリウム (8.49 g) およびヨウ化ナトリウム (7.36 g) を加え、24時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣に水 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製することにより、3-(4-メチルベンジロキシ)ベンズアルデヒド (7.86 g) を無色油状物として得た。

15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2922, 1697, 1599, 1483, 1450, 1383, 1261, 1147, 1020, 789, 683

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.17-7.37 (5H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 9.98 (1H, s).

#### 参考例 115

20  $\alpha, \alpha'$ -ジブロモ-p-キシレン (12.5 g) をTHF (100 ml) に溶解させ、ピペリジン (4.68 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応液に1N塩酸 (100 ml) を加え、室温で5分間攪拌した。二相を分離後、水層をジエチルエーテルで洗浄し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、そのまま

25 カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) で精製し、溶媒量が約200 ml となるまで濃縮した。この溶液にトリフェニルホスフィン (7.46 g) とトルエン (100 ml) を加え、40時間加熱還流した。生じた沈殿物を濾取することにより、臭化トリフェニル [4-(ピペリジノメチル)ベンジル] ホスホニウム (8.14 g) を無色結晶として得た。

mp 234-236°C

元素分析  $C_{31}H_{33}NBrP$  として

Calcd: C, 70.19; H, 6.27; N, 2.64.

Found: C, 70.03; H, 6.37; N, 2.65.

5 IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2845, 1441, 1113, 995, 752, 719, 689

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.55 (6H, m), 2.12-2.32 (4H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 5.14 (2H, d,  $J=15.4Hz$ ), 6.91 (2H, dd,  $J=2.2, 8.0Hz$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.0Hz$ ), 7.60-7.78 (12H, m), 7.85-7.95 (3H, m).

実施例 96 (化合物 97 の製造)

- 10 臭化トリフェニル [4-(ピペリジノメチル)ベンジル]ホスホニウム (1.06 g) と THF (10 ml) から成る混合物に、窒素雰囲気下、0°C で 1.6 M ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.28 ml) を滴下し、30 分攪拌した。この反応液に 3-(4-メチルベンジロキシ)ベンズアルデヒド (453 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/トリエチルアミン = 20/1) で精製し、ヘキサンで再結晶することにより、(E)-1-[4-[3-(4-メチルベンジロキシ)スチリル]ベンジル]ピペリジン (化合物 97) (330 mg) を無色結晶として得た。

20 mp 87-88°C

元素分析  $C_{28}H_{31}NO$  として

Calcd: C, 84.59; H, 7.86; N, 3.52.

Found: C, 84.30; H, 7.78; N, 3.60.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2924, 1601, 1578, 1443, 1281, 1157, 1036, 968, 797, 781, 685

- 25  $^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.65 (6H, m), 2.33-2.46 (7H, m), 3.48 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.05-7.38 (11H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.2Hz$ ).

実施例 97 (化合物 98 の製造)

(E)-1-[4-[3-(4-メチルベンジロキシ)スチリル]ベンジル]

5    ピペリジン (150 mg) を DMF (3 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (70  $\mu$ l) を加え、室温で 6 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (100 ml) を加え、生じた沈殿物を濾取し、酢酸エチル/メタノールで再結晶することにより、ヨウ化 (E) - 1 - メチル - 1 - [4 - [3 - (4 - メチルベンジロキシ) スチリル] ベンジル] ピペリジニウム (化合物 100) (183 mg) を無色結晶として得た。

mp 189-192°C

元素分析  $C_{29}H_{34}NOI$  として

Calcd: C, 64.56; H, 6.35; N, 2.60.

10 Found: C, 64.29; H, 6.27; N, 2.88.

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3442, 2956, 1593, 1466, 1443, 1267, 1211, 1189, 1014, 878, 806

$^1H$  NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.05 (6H, m), 2.37 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.52-3.66 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.86-6.95  
15 (1H, m), 7.03-7.15 (4H, m), 7.18-7.37 (5H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.66 (2H, d,  $J=8.4$ Hz).

#### 参考例 116

2 - ヒドロキシベンジルアルコール (3.00 g)、2 - クロロエチルプロピル  
エーテル (4.0 ml)、ヨウ化ナトリウム (4.75 g)、炭酸カリウム (6.  
20 68 g) の DMF (30 ml) 混合物を、90°C で 24 時間攪拌した。反応系に  
水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸  
マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル:ヘキサン 1:2) で精製し、黄色の油状物として 2 - (2 - プロポキ  
シエトキシ) ベンジルアルコール (2.35 g) を得た。

25  $^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.54-1.68 (2H, m), 3.31 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.76-3.81 (2H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.67 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 6.89-6.99 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m).

IR (neat) 3427, 1603, 1601, 1495, 1454, 1288, 1244, 1120, 1051, 754  $cm^{-1}$

#### 参考例 117

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、2-(2-プロポキシエトキシ) ベンジルアルコール (0.63 g)、トリフェニルホスフィン (782 mg) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液, 1.36 ml) を加え、室温で20時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:2) で分離精製し、粗7-[[2-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.04 g) を得た。

粗7-[[2-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (1.04 g) の THF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (622 mg) の水溶液 (2.1 ml) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色のアモルファスとして7-[[2-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (136 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.59-3.66 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.92-7.03 (2H, m), 7.09-7.12 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.4 Hz).

#### 参考例 118

4-ヒドロキシベンジルアルコール (1.5 g)、1-プロモプロパン (1.3 ml)、炭酸カリウム (2.5 g) のアセトン (50 ml) 混合物を、60℃で8時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、黄色の油状物として4-プロポキシベンジルアルコール (1.37 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (1H, t, J=5.4 Hz),

1.72-1.90 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.62 (2H, d, J=5.4 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz).

## 参考例 119

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
5 -4-カルボン酸メチル (400mg)、4-プロポキシベンジルアルコール (495mg)、トリフェニルホスフィン (782mg) の THF (10ml) 溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液, 1.36ml) を加え、室温で64時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン1:2) で分離精製し、7-[(4-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (500mg) を得た。  
10

7-[(4-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (500mg) の THF-メタノール (10-5ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (498mg) の水溶液  
15 (1.7ml) を加え、60℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[(4-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2,  
20 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (255mg) を得た。

m.p. 250-254℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.81 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 5.15 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.36-7.40 (3H, m),  
25 7.71 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3075, 1674, 1597, 1566, 1512, 1416, 1294, 1277, 1163, 1128, 1069 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 62.67; H, 5.51; Found. C, 62.36; H, 5.60.

## 参考例 120

2-エトキシベンジルアルコール (0.46 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.44 ml) およびピリジン (1 滴) を加え、2 時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (615 mg) を加え、60℃で20時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 1: 2) で分離精製し、橙色の結晶として7-[(2-エトキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (249 mg) を得た。

7-[(2-エトキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (220 mg) の THF-メタノール (5-2.5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (151 mg) の水溶液 (1.0 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-[(2-エトキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (156 mg) を得た。

m. p. 158-160℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.87-2.93 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=6.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.92-7.07 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr) 3076, 1690, 1591, 1564, 1494, 1292, 1281, 1246, 1165, 1128, 1069 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O Calcd. C, 61.27; H, 5.24; Found. C, 61.18; H, 5.17.

参考例 121



2-メトキシベンジルアルコール (0.42 g) の THF (10 ml) 溶液に、  
室温で塩化チオニル (0.44 ml) およびピリジン (1 滴) を加え、1 時間攪  
拌した。減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1,  
1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル  
5 (400 mg) および炭酸カリウム (830 mg) を加え、60℃で16時間攪  
拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で  
洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグ  
ラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2) で分離精製し、橙色の結晶として7-  
[(2-メトキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-  
10 -ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (250 mg) を得た。

7-[(2-メトキシベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒド  
ロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (230 mg) の THF-メタ  
ノール (5-2.5 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (164 mg) の水溶液  
(1.0 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸  
15 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫  
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。  
結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-[(2-メトキシ  
ベンジル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピ  
ン-4-カルボン酸 (172 mg) を得た。

20 m.p. 168-171℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.4 Hz),  
3.83 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.98 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz),  
7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d,  
J=8.8 Hz).

25 IR (KBr) 3185, 1676, 1588, 1497, 1325, 1296, 1283, 1252, 1165, 1128 cm<sup>-1</sup>  
元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 60.23; H, 4.92; Found. C, 60.02; H,  
5.20.

#### 参考例 122

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン

- 5 -4-カルボン酸メチル (400 mg)、塩化2-クロロベンジル (0.25 ml)、炭酸カリウム (309 mg) のDMF (10 ml) 混合物を、60℃で5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン1：2) で分離精製し、無色の結晶として7-[(2-クロロベンジル) オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (413 mg) を得た。

m. p. 182-184℃

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04-3.11 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz).

IR (KBr) 1701, 1588, 1433, 1329, 1312, 1285, 1260, 1167, 1128  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{SCl}$  Calcd. C, 58.09 ; H, 4.36 ; Found. C, 57.84 ; H, 4.42.

参考例 1 2 3

- 15 7-[(2-クロロベンジル) オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (350 mg) のTHF-メタノール (7-3.5 ml) 溶液に、室温で2M炭酸カリウム水溶液 (0.9 mg) を加え、65℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
20 で乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として7-[(2-クロロベンジル) オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (303 mg) を得た。

m. p. 238-241℃

- 25  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.88 (2H, m), 3.66-3.73 (2H, m), 5.30 (2H, s), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.40-7.66 (5H, m), 7.74 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

IR (KBr) 3086, 1672, 1590, 1318, 1296, 1260, 1167, 1127  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{SCl}$  Calcd. C, 57.07 ; H, 3.99 ; Found. C, 56.81 ; H, 4.12.

## 参考例 1 2 4

2-ヒドロキシベンジルアルコール (2.00 g)、2-プロモエチルエチルエーテル (2.7 ml)、炭酸カリウム (4.45 g) の DMF (20 ml) 混合物を、90℃で3日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2) で精製し、淡黄色の油状物として 2-(2-エトキシエトキシ)ベンジルアルコール (2.30 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.58 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.76-3.81 (2H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.89-6.99 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m).

IR (neat) 3441, 1603, 1590, 1493, 1453, 1244, 1119, 1049 cm<sup>-1</sup>

## 参考例 1 2 5

2-(2-エトキシエトキシ)ベンジルアルコール (0.60 g) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.33 ml) およびピリジン (1 滴) を加え、1時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (415 mg) を加え、65℃で3時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2→1:1) で分離精製し、淡黄色の油状物として 7-[[2-(2-エトキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.64 g) を得た。

7-[[2-(2-エトキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.64 g) の THF-メタノール (6-3 ml) 溶液に、室温で 1 M 炭酸カリウム水溶液 (2.9 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽

出した。水層に1 N塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[[2-(2-エトキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(385 mg)を得た。

m.p. 134-136 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.65-3.71 (4H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 5.20 (2H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3447, 1686, 1622, 1586, 1281, 1250, 1163, 1127 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S Calcd. C, 61.10 ; H, 5.59 ; Found. C, 60.90 ; H, 5.72.

#### 参考例 126

3-ヒドロキシフェネチルアルコール(1.50 g)、臭化プロパン(1.3 ml (14.9 mmol)、炭酸カリウム(2.25 g)のアセトン(50 ml)混合物を、3日間加熱還流した。減圧下濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1 N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、淡黄色の油状物として3-プロポキシフェネチルアルコール(1.70 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.40 (1H, t, J=5.8 Hz), 1.72-1.80 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.82-3.95 (4H, m), 6.74-6.82 (3H, m), 7.18-7.26 (1H, m).

IR (neat) 3289, 1601, 1583, 1487, 1449, 1392, 1259, 1157, 1047, 779, 696 cm<sup>-1</sup>

#### 25 参考例 127

3-プロポキシフェネチルアルコール(0.54 g)およびトリエチルアミン(0.84 ml)のTHF(10 ml)溶液に、0°Cで塩化メタンスルホニル(0.35 ml)を加え、1時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残

渣のDMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (0.48 g) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-[(3-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.42 g) を得た。

7-[(3-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.42 g) のTHF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で1M炭酸カリウム水溶液 (2 ml) を加え、65℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、褐色の結晶として目的物 (291 mg) を得た。

m. p. 86-88℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.81 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.91 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.33 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.76-6.81 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3466, 1682, 1588, 1291, 1260, 1161, 1127, 1067 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 62.77; H, 5.87; Found. C, 62.66; H, 5.83.

## 25 参考例128

2-ヒドロキシフェネチルアルコール (1.5 g)、1-ブロモプロパン (1.3 ml)、炭酸カリウム (2.25 g) のアセトン (50 ml) 混合物を、60℃で64時間攪拌した。減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧下濃縮し、黄色の油状物として2-プロポキシフェネチルアルコール (2.02 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.68-1.92 (3H, m), 2.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.81-3.87 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.84-6.94 (2H, m),  
5 7.15-7.25 (2H, m).

IR (neat) 3343, 1601, 1494, 1474, 1454, 1242, 1119, 1049, 1019, 982, 752 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 129

2-プロポキシフェネチルアルコール (0.54 g) およびトリエチルアミン (0.84 ml) のTHF (10 ml) 溶液に、0℃で塩化メタンスルホニル (0.35 ml) を加え、1.5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣のDMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (414 mg) を加え、60℃で22時間攪拌した。反応系に水  
15 を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン1: 2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-[(2-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を得た。

20 7-[(2-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) のTHF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で1M炭酸カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、65℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として  
25 7-[(2-プロポキシフェネチル) オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (136 mg) を得た。

m. p. 184-186 °C

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.99 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.65-1.81 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.62-3.70 (2H, m), 3.96 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 6.83-6.98 (2H, m), 7.12-7.32 (4H, m), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

5 IR (KBr) 1674, 1588, 1291, 1252, 1167, 1127  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$  Calcd. C, 63.44 ; H, 5.81 ; Found. C, 63.06 ; H, 5.97.

#### 参考例 130

4-ヒドロキシベンジルアルコール (3.00 g)、2-ブロモエチルエチルエーテル (4.1 ml)、炭酸カリウム (6.68 g) の DMF (30 ml) 混合物  
10 を、90℃で3日間攪拌した。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1：2→1：1) で分離精製し、淡黄色の油状物として4-(2-エトキシエトキシ)ベンジルアルコール (2.45 g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.56 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.61 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.77-3.82 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.62 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (neat) 3385, 1613, 1514, 1248, 1175, 1117, 1065  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 131

20 4-(2-エトキシエトキシ)ベンジルアルコール (0.60 g) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.33 ml) およびピリジン (1 滴) を加え、2時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシー-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭  
25 酸カリウム (414 mg) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン 1：2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-[[4-(2-エトキシエトキ

シ) ベンジル] オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.59 g) を得た。

- 7- [[4-(2-エトキシエトキシ) ベンジル] オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.59 g) の THF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で 1 M 炭酸カリウム水溶液 (2.6 ml) を加え、65℃ で 24 時間攪拌した。反応系にさらに 1 M 炭酸カリウム水溶液 (1.3 ml) を加え、65℃ で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に 1 N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として 7- [[4-(2-エトキシエトキシ) ベンジル] オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (215 mg) を得た。

m. p. 256-258℃

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.50 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.65-3.71 (4H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8 Hz).

- IR (KBr) 3073, 1672, 1620, 1595, 1566, 1512, 1415, 1292, 1269, 1223, 1161, 1128, 1067 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 60.47 ; H, 5.65 ; Found. C, 60.40 ; H, 5.62.

#### 参考例 132

- 4-ヒドロキシベンジルアルコール (3.00 g)、2-ブロモエチルプロピルエーテル (4.0 ml)、ヨウ化ナトリウム (4.75 g)、炭酸カリウム (6.68 g) の DMF (30 ml) 混合物を、90℃ で 3 日間攪拌した。反応系に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2 → 1:1) で分離精製し、淡黄色の油状物として 4-(2-プロ



ボキシエトキシ) ベンジルアルコール (2.27 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.52-1.69 (3H, m), 3.50 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.79 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.13 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.62 (2H, d, J=6.0 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz).

5 IR (neat) 3382, 1613, 1586, 1514, 1456, 1302, 1246, 1175, 1125, 1065, 1022, 1069, 993, 824 cm<sup>-1</sup>

### 参考例 133

4-(2-プロポキシエトキシ) ベンジルアルコール (0.63 g) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.33 ml) およびピリジン (1  
10 滴) を加え、1.5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣のDMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシー-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (414 mg) を加え、65℃で2時間攪拌した。反応系に  
15 水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン1:2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-[[4-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.54 g) を得た。

20 7-[[4-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.54 g) のTHF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で1M炭酸カリウム水溶液2.4 ml (2.6ミリモル) を加え、65℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エ  
25 チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[[4-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (321 mg) を得た。

m.p. 244-250°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.44-1.61 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.64-3.72 (4H, m), 4.07-4.12 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz),  
5 7.37-7.41 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3418, 1688, 1615, 1588, 1566, 1514, 1417, 1292, 1250, 1163, 1128 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 60.65 ; H, 5.97 ; Found. C, 60.61 ; H, 5.75.

#### 10 参考例 1 3 4

プロトカテキュアルデヒド (4.45 g) をジメチルホルムアミド (65 ml) に溶解させ、1-プロピルブロミド (9.91 g) 及び炭酸カリウム (13.4 g) を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無  
15 水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製し、黄色オイルとして3, 4-ジプロポキシベンズアルデヒド (6.72 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.07 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.88 (2H, sextet, J=7.1 Hz), 1.89, (2H, sextet, J=7.1 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz),  
20 4.05 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 9.83 (1H, s).

#### 参考例 1 3 5

3, 4-ジプロポキシベンズアルデヒド (6.65 g) にメタノール (90 ml) を加え、水素化ホウ素ナトリウム (1.13 g) を0℃で加えた。混合物を0℃  
25 で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄色オイルとして3, 4-ジプロポキシベンジルアルコール (6.22 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.040 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.044 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.60 (1H, br s), 1.84 (2H, sextet, J=7.2 Hz), 1.85, (2H, sextet, J=7.1 Hz),

3.96 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.60 (2H, s), 6.86-6.93 (3H, m).

### 参考例 136

- 3, 4-ジプロポキシベンジルアルコール (673 mg) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.33 ml) およびピリジン (1 滴) を加え、2 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg) および炭酸カリウム (414 mg) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2) で分離精製し、淡黄色の油状物として 7-[(3, 4-ジプロポキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) を得た。

- 7-[(3, 4-ジプロポキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) の THF-メタノール (5-2.5 ml) 溶液に、室温で 1M 炭酸カリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、65℃で24時間攪拌した。室温まで冷却後 1N 塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、無色の結晶として 7-[(3, 4-ジプロポキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (306 mg) を得た。

- m. p. 147-150 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (6H, t, J=7.6 Hz), 1.63-1.81 (4H, m), 2.69-2.93 (2H, m), 3.64-3.71 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.14 (2H, s), 6.90-7.02 (2H, m), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3076, 1674, 1593, 1566, 1512, 1294, 1275, 1256, 1163, 1128, 1067  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$  Calcd. C, 62.59 ; H, 6.13 ; Found. C, 62.36 ; H, 6.14.

参考例 1 3 7

- 5 エチルバニリン (5.0 g)、2-クロロエチルプロピルエーテル (4.6 ml)、ヨウ化ナトリウム (5.46 g)、炭酸カリウム (6.23 g) の DMF (50 ml) 混合物を 90℃ で 3 日間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 3) で分離精製し、淡黄色の油状物として 3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンズアルデヒド (7.34 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.47 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.53-1.70 (2H, m), 3.53 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.26 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 9.84 (1H, s).

IR (neat) 1686, 1586, 1508, 1435, 1395, 1265, 1132, 1042  $\text{cm}^{-1}$

参考例 1 3 8

- 3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンズアルデヒド (7.34 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、0℃ で水素化ホウ素ナトリウム (1.10 g) を加え、1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の油状物として 3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジルアルコール (7.35 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.44 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.62-1.71 (3H, m), 3.51 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.04-4.19 (4H, m), 4.61 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.83-6.94 (3H, m).

IR (neat) 3418, 1514, 1427, 1262, 1233, 1136, 1044  $\text{cm}^{-1}$

参考例 1 3 9

3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジルアルコール (0.76

g) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.33 ml) および  
ピリジン (1 滴) を加え、2 時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽  
出した。有機層を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。  
減圧下濃縮し、残渣の DMF (10 ml) 溶液に、7-ヒドロキシ-1, 1-ジ  
5 オキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (40  
0 mg) および炭酸カリウム (414 mg) を加え、70℃で2時間攪拌した。  
反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸  
マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢  
酸エチル:ヘキサン 1:2→1:1) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-  
10 [[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-  
ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.  
76 g) を得た。

7- [[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-  
1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メ  
15 チル (0.76 g) の THF-メタノール (10-5 ml) 溶液に、室温で1M  
炭酸カリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、65℃で20時間攪拌した。室温ま  
で冷却後、酢酸エチルで抽出した。水層に1N塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。  
減圧下濃縮し、生じた結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテ  
20 ルで洗浄し、淡黄色の結晶として7- [[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエ  
トキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベン  
ゾチエピン-4-カルボン酸 (178 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.0 Hz),  
1.44-1.62 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.43 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.64-  
25 3.71 (4H, m), 3.98-4.10 (4H, m), 5.14 (2H, s), 6.94-7.01 (2H, m), 7.08 (1H,  
s), 7.20 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.94  
(1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3422, 1674, 1593, 1568, 1514, 1294, 1258, 1163, 1128, 1065 cm<sup>-1</sup>

参考例 140

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、4-プロポキシフェニルホウ酸 (536 mg)、酢酸銅 (II) (271 mg)、MS (モレキュラーシーブス) 4A (1.0 g) のジクロロメタン (15 ml) 混合物に、室温でトリエチルアミン (1.04 ml) を加え、20時間攪拌した。ろ過によって不溶物を除去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 1: 2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-(4-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.74-1.90 (2H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.91-7.03 (6H, m), 7.70 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (neat) 1715, 1590, 1566, 1505, 1472, 1435, 1323, 1294, 1279, 1240, 1202, 1125, 912, 839, 747 cm<sup>-1</sup>

15 参考例 141

7-(4-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.31 g) のTHF-メタノール (5-2.5 ml) 溶液に室温で1M炭酸カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、65℃で40時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え  
20 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-(4-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (226 mg) を得た。

25 m.p. 192-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-1.83 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.94 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.99-7.13 (5H, m), 7.27 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1696, 1508, 1472, 1296, 1242, 1202, 1127 cm<sup>-1</sup>

元素分析  $C_{20}H_{20}O_6S \cdot 0.5H_2O$  Calcd. C, 60.44 ; H, 5.33 ; Found. C, 60.43 ; H, 5.25.

#### 参考例 142

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
5 -4-カルボン酸メチル (400 mg), 3-プロポキシフェニルホウ酸 (536 mg), 酢酸銅 (II) (271 mg), MS4A (0.8 g) のジクロロメタン (15 ml) 混合物に、室温でトリエチルアミン (1.04 ml) を加え、17時間  
撹拌した。ろ過によって不溶物を除去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2) で分離精製し、淡黄色の油状  
10 物として7-(3-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.39 g) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.04 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.72-1.90 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 6.60-6.66 (2H, m), 6.76-6.82 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.26-7.35 (1H, m),  
15 7.12 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

IR (neat) 1715, 1609, 1586, 1566, 1487, 1472, 1435, 1321, 1277, 1242, 1215, 1163, 1128, 748  $cm^{-1}$

#### 参考例 143

7-(3-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-  
20 1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.53 g) のTHF-メタノール (10-5 ml) 溶液に室温で1M炭酸カリウム水溶液 (2.6 ml) を加え、65℃で40時間撹拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエー  
25 テルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-(3-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (412 mg) を得た。

m. p. 180-181℃

$^1H$ -NMR (200MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.63-1.82 (2H, m),

2.88-2.95 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.93 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.65-6.76 (2H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.31-7.40 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

IR (KBr) 3068, 1678, 1609, 1586, 1568, 1487, 1283, 1242, 1159, 1128, 1036  
5  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$  Calcd. C, 61.84 ; H, 5.19 ; Found. C, 61.63 ; H, 5.16.

#### 参考例 144

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
-4-カルボン酸メチル (0.40 g), 4-プロピルフェニルホウ酸 (0.49  
10 g), 酢酸銅 (II) (0.27 g), MS4A (0.8 g) のジクロロメタン (15  
ml) 混合物に、室温でトリエチルアミン (1.04 ml) を加え、20時間攪  
拌した。ろ過によって不溶物を除去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロ  
マトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2) で分離精製し、淡黄色の油状物  
として7-(4-プロピルフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ  
15 -1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.57-1.77 (6H, m), 2.62 (2H,  
t,  $J=7.7$  Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.96-7.05  
(4H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).  
IR (neat) 1714, 1586, 1564, 1505, 1323, 1294, 1279, 1252, 1215, 1167, 1127,  
20 748  $\text{cm}^{-1}$

#### 参考例 145

7-(4-プロピルフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-  
-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40 g) のTHF-メタノール  
(10-5 ml) 溶液に室温で1M炭酸カリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、  
25 65℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え酢酸  
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。  
減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、  
淡黄色の結晶として7-(4-プロピルフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2,  
3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (254 mg) を得た。



m. p. 147-149°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.52-1.71 (2H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 7.03-7.09 (3H, m), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8.4 Hz).

5

IR (KBr) 1692, 1588, 1566, 1505, 1294, 1254, 1211, 1167, 1127 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S Calcd. C, 64.50 ; H, 5.41 ; Found. C, 64.32 ; H, 5.21.

#### 参考例 146

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
10 -4-カルボン酸メチル (0.40 g), 3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ) フェニルホウ酸 (0.80 g), 酢酸銅 (II) (0.27 g), MS4A (0.8 g) のジクロロメタン (15 ml) 混合物に、室温でトリエチルアミン (1.04 ml) を加え、16時間攪拌した。ろ過によって不溶物を除去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 1: 2 →  
15 2: 3) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ) フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.56-1.70 (2H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.53 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.80-3.85 (5H, m), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.17-4.22 (2H, m), 6.56-6.63  
20 (2H, m), 6.94-7.04 (3H, m), 7.70 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (neat) 1715, 1588, 1566, 1507, 1480, 1321, 1277, 1244, 1219, 1165, 1127 cm<sup>-1</sup>

#### 参考例 147

25 7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ) フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.45 g) のTHF-メタノール (10-5 ml) 溶液に室温で1M炭酸カリウム水溶液 (1.8 ml) を加え、65°Cで20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、淡黄色の結晶として7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(283mg)を得た。

5 m.p. 116-118°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.31 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.44-1.62 (2H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.68-3.73 (4H, m), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.08-4.12 (2H, m), 6.66 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.66 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.6 Hz).

IR (KBr) 3397, 1694, 1593, 1562, 1507, 1291, 1248, 1223, 1128 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 59.37; H, 6.02; Found. C, 59.23; H, 6.03.

参考例148

- 15 2-ブロモベンジルアルコール(10.0g)のTHF(100ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%, 2.35g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応系に1-ブロモプロパン(5.8ml)を加え、60℃で20時間攪拌した。反応系に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:9)で分離精製し、無色の油状物として2-ブロモベンジルプロピルエーテル(7.88g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.59-1.77 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.57 (2H, s), 7.09-7.18 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.45-7.56 (2H, m).

25 参考例149

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(0.83g)のTHF(30ml)混合物に、室温で1,2-ジブロモエタン(0.1ml)を加え、引き続き60℃で2-ブロモベンジルプロピルエーテル(7.88g)のTHF(40ml)溶液を30分かけて滴下した。滴下後、60℃でさらに2時間攪拌した後-78℃に冷

却し、トリメチルホウ酸 (12 ml) の THF (24 ml) 溶液を滴下した。78℃で1時間攪拌後、室温で10時間攪拌した。反応系に1N塩酸 (100 ml) を加え、30分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をヘキサンで洗浄し、無色の結晶として2-プロポキシメチルフェニルホウ酸 (2.95 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.63 (2H, m), 3.38 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.57 (2H, s), 7.19-7.33 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=6.6 Hz).

#### 参考例 150

- 10 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40 g)、2-プロポキシメチルフェニルホウ酸 (0.80 g)、酢酸銅 (II) (0.27 g)、MS 4A (0.8 g) のジクロロメタン (15 ml) 混合物に、室温でトリエチルアミン (1.04 ml) を加え、20時間攪拌した。ろ過によって不溶物を除去した後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン 1:2) で分離精製し、淡黄色の油状物として7-(2-プロポキシメチルフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.13 g) を得た。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.44-1.62 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.39 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.59-3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.97-7.02 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J=7.1, 2.1 Hz), 7.70 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.6 Hz).

#### 参考例 151

- 25 7-(2-プロポキシメチルフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.37 g) の THF-メタノール (10-5 ml) 溶液に室温で1M炭酸カリウム水溶液 (1.8 ml) を加え、65℃で20時間攪拌した。室温まで冷却後、1N塩酸 (10 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、淡黄色の結晶として7-(2-プロポキシメチルフェ

ノキシ) - 1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (229 mg) を得た。

m. p. 139-141°C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.32-1.50 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.16-3.46 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.42 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.31-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.4, 1.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=8.4 Hz).  
IR (KBr) 1676, 1563, 1296, 1264, 1219, 1123 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 62.67 ; H, 5.51 ; Found. C, 62.28 ; H, 5.79.

#### 10 実施例 98 (化合物 99 の製造)

7-[[2-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (136 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.095 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、0°C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (79 mg) およびトリエチルアミン (0.2 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 40 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール: 酢酸エチル 1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[[2-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 99) (65 mg) を得た。

25 m. p. 136-138 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.53-1.77 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.74 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.31-3.45 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.78-3.83 (2H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.91-7.09 (4H, m), 7.22

(1H, s), 7.30-7.41 (4H, m), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3235, 1653, 1636, 1591, 1532, 1514, 1495, 1412, 1316, 1292, 1258, 1121  $\text{cm}^{-1}$

- 5 元素分析  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  Calcd. C, 66.64; H, 6.84; N, 4.32; Found. C, 66.45; H, 6.96; N, 4.22.

#### 実施例 99 (化合物 100 の製造)

- 7-[(4-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.065 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、0℃で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (108 mg) およびトリエチルアミン (0.25 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 40 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール:酢酸エチル 1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[(4-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 100) (139 mg) を得た。

m. p. 205-207 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.64-1.87 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.73 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.30-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.94 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.00-4.10 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.98-7.07 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.31-7.35 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3244, 1653, 1634, 1599, 1514, 1410, 1319, 1292, 1254, 1123  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  Calcd. C, 67.53; H, 6.67; N, 4.63; Found. C, 67.31;

H, 6.72 ; N, 4.62.

実施例100 (化合物101の製造)

- 7-[(2-エトキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (130mg) のTHF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.045ml) 及びDMF (1滴) を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (10ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (80mg) およびトリエチルアミン (0.18ml) のTHF (2ml) 溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として7-[(2-エトキシベンジル) オキシ] -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物101) (103mg) を得た。

m. p. 211-214 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.66-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.74 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.31-3.42 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99-4.09 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.21 (2H, s), 6.89-7.02 (3H, m), 7.08 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.40 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz).

- IR (KBr) 3252, 1655, 1636, 1605, 1590, 1530, 1497, 1412, 1318, 1292, 1250, 1167, 1121, 1044 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.10 ; H, 6.48 ; N, 4.74 ; Found. C, 66.93 ; H, 6.34 ; N, 4.70.

実施例101 (化合物102の製造)

7-[(2-メトキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒド

- ロー1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (140mg) のTHF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.055ml) 及びDMF (1滴) を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (10ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (91mg) およびトリエチルアミン (0.21ml) のTHF (2ml) 溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール：酢酸エチル1：3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として7-[(2-メトキシベンジル) オキシ] -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物102) (101mg) を得た。

m. p. 223-225 °C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62-1.82 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.31-3.43 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.98-4.10 (2H, m), 5.19 (2H, s), 6.92-7.02 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30-7.41 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz).
- IR (KBr) 3256, 1655, 1603, 1590, 1528, 1497, 1412, 1318, 1292, 1254, 1167, 1121 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 66.64 ; H, 6.29 ; N, 4.86 ; Found. C, 66.41 ; H, 6.30 ; N, 4.80.

実施例102 (化合物103の製造)

- 7-[(2-クロロベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180mg) のTHF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.070ml) 及びDMF (1滴) を加えて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (15ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチ

ル] アニリン (115 mg) およびトリエチルアミン (0.26 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 20 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 7-[(2-クロロベンジル) オキシ] -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 103) (131 mg) を得た。

10 m. p. 205-207 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.68-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 3.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.31-3.43 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.70 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 5.25 (2H, s), 7.01-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.29-7.36 (4H, m), 7.40-7.56 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.8 Hz).

15 IR (KBr) 3282, 1657, 1637, 1591, 1530, 1410, 1318, 1292, 1254, 1167, 1142, 1123 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SCl·0.3H<sub>2</sub>O Calcd. C, 63.48 ; H, 5.77 ; N, 4.78 ; Found. C, 63.29 ; H, 5.73 ; N, 4.55.

実施例 103 (化合物 104 の製造)

20 7-[[2-(2-エトキシエトキシ) ベンジル] オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.061 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、0 °C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (102 mg) およびトリエチルアミン (0.23 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精



製し、無色の結晶として7-[[2-(2-エトキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物104)(109mg)を得た。

5 m.p. 132-136 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.68-1.83 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.56-2.75 (1H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.31-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.59 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.65-3.72 (2H, m), 3.79-3.84 (2H, m), 3.99-4.10 (2H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.90-7.10 (4H, m), 7.23 (1H, s),  
10 7.30-7.41 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3254, 1655, 1636, 1591, 1530, 1410, 1314, 1292, 1258, 1121 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S Calcd. C, 66.22 ; H, 6.67 ; N, 4.41 ; Found. C, 65.88 ; H, 6.56 ; N, 4.43.

15 実施例104(化合物105の製造)

7-[(3-プロポキシフェネチル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(140mg)のTHF(10ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.049ml)及びDMF(1滴)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(10ml)に溶解させ、0°Cで4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(82mg)およびトリエチルアミン(0.19ml)のTHF(2ml)溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール:酢酸エチル1:  
25 3)で精製し、さらに生じた結晶を再結晶(エタノール)によって精製し、淡黄色の結晶としてN-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[(3-プロポキシフェネチル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物105)(95mg)を得た。

m. p. 153-154 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.67-1.90 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.54-2.73 (1H, m), 3.02-3.14 (4H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.71 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.99-4.09 (2H, m), 4.24 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.77-6.97 (5H, m), 7.19 (1H, s), 7.23-7.34 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3254, 1655, 1634, 1599, 1530, 1410, 1318, 1292, 1260, 1159, 1123 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.94 ; H, 6.84 ; N, 4.53 ; Found. C, 67.78 ; H, 6.56 ; N, 4.39.

#### 実施例 105 (化合物 106 の製造)

7-[(2-プロポキシフェネチル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (100mg) の THF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.035ml) 及び DMF (1滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10ml) に溶解させ、0°C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (59mg) およびトリエチルアミン (0.13ml) の THF (2ml) 溶液に滴下した。室温で 20 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール:酢酸エチル 1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[(2-プロポキシフェネチル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 106) (89mg) を得た。

m. p. 161-162 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.63-1.94 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 3.05-3.18 (4H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.97 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.99-4.09 (2H, m), 4.25 (2H,

t,  $J=7.5$  Hz), 6.83-7.03 (4H, m), 7.19-7.23 (3H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (KBr) 3268, 1651, 1634, 1599, 1530, 1495, 1410, 1316, 1291, 1256, 1240, 1121  $\text{cm}^{-1}$

- 5 元素分析  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 67.94 ; H, 6.84 ; N, 4.53 ; Found. C, 67.72 ; H, 6.56 ; N, 4.36.

実施例 106 (化合物 107 の製造)

- 7- [[4-(2-エトキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ  
-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (160 mg) の T  
10 HF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.054 ml) 及び DMF (1  
滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (1  
0 ml) に溶解させ、0℃で 4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4  
-イル)アミノ]メチル]アニリン (90 mg) およびトリエチルアミン (0.  
21 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 3 日間攪拌した後、水を  
15 加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで  
乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール：酢酸  
エチル 1 : 3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精  
製し、無色の結晶として N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-  
4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7- [[4-(2-エトキシエトキシ)  
20 ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピ  
ン-4-カルボキサミド (化合物 107) (135 mg) を得た。

m.p. 185-187 °C

- $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.66-1.82 (4H, m), 2.20 (3H,  
s), 2.56-2.73 (1H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s),  
25 3.61 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.66-3.72 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 3.98-4.09 (2H,  
m), 4.11-4.16 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.94-7.06 (4H, m), 7.20 (1H, s),  
7.29-7.35 (4H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.8$   
Hz).

IR (KBr) 3227, 1655, 1638, 1597, 1518, 1410, 1314, 1292, 1254, 1123  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $C_{35}H_{42}N_2O_7S$  Calcd. C, 66.22 ; H, 6.67 ; N, 4.41 : Found. C, 65.95 ;  
H, 6.57 ; N, 4.30.

実施例 107 (化合物 108 の製造)

7-[[4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキ  
5 ソー2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180mg) の  
THF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.059ml) 及びDMF  
(1滴) を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF  
(10ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン  
-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (97mg) およびトリエチルアミン (0.  
10 22ml) のTHF (2ml) 溶液に滴下した。室温で18時間攪拌した後、水  
を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム  
で乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール:酢  
酸エチル1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって  
15 精製し、無色の結晶としてN-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン  
-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[[4-(2-プロポキシエトキ  
シ)ベンジル]オキシ]-1,1-ジオキソー2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチ  
エピン-4-カルボキサミド (化合物 108) (141mg) を得た。

m.p. 175-176℃

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.56-1.78 (6H, m), 2.20 (3H,  
20 s), 2.55-2.71 (1H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.50 (2H, t,  
J=6.7 Hz), 3.57 (2H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 3.77-3.82 (2H, m), 3.98-4.09 (2H,  
m), 4.11-4.16 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.94-7.07 (4H, m), 7.20 (1H, s),  
7.30-7.51 (4H, m), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4  
Hz).

25 IR (KBr) 3258, 1655, 1636, 1595, 1516, 1410, 1316, 1292, 1251, 1165, 1123  
cm<sup>-1</sup>

元素分析  $C_{36}H_{44}N_2O_7S$  Calcd. C, 66.64 ; H, 6.84 ; N, 4.32 : Found. C, 66.78 ;  
H, 6.67 ; N, 4.08.

実施例 108 (化合物 109 の製造)

7-[(3, 4-ジプロポキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(180mg)のTHF(10ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.057ml)及びDMF(1滴)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF(15ml)に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(95mg)およびトリエチルアミン(0.22ml)のTHF(2ml)溶液に滴下した。室温で20時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール：酢酸エチル1：3)で精製し、さらに生じた結晶を再結晶(エタノール)によって精製し、無色の結晶として7-[(3, 4-ジプロポキシ)ベンジル]オキシ]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物109)(161mg)を得た。

15 m. p. 186-187 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.65-1.93 (8H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.71 (1H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.31-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m), 3.97 (4H, t, J=6.5 Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.90-6.99 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.84 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz).  
20 IR (KBr) 3238, 1653, 1634, 1593, 1514, 1410, 1316, 1292, 1258, 1167, 1140, 1121 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S Calcd. C, 67.04 ; H, 6.99 ; N, 4.23 ; Found. C, 66.83 ; H, 6.86 ; N, 4.31.

25 実施例109(化合物110の製造)

7-[[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)ベンジル]オキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(120mg)のTHF(10ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.036ml)及びDMF(1滴)を加えて1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残

渣をTHF (10 ml) に溶解させ、0℃で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (58 mg) およびトリエチルアミン (0.13 ml) のTHF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で20時間  
 5 攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(エタノール：酢酸エチル1：3)で精製し、さらに生じた結晶を再結晶(エタノール)によって精製し、淡黄色の結晶として7-[[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ) ベンジル] オキシ] -N-[[4-[[N-メチル-N-(テトラ  
 ヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2,  
 10 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物110) (47 mg) を得た。

m. p. 146-147 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz),  
 1.54-1.81 (6H, m), 2.22 (3H, s), 2.56-2.76 (1H, m), 3.05-3.12 (2H, m),  
 15 3.30-3.44 (2H, m), 3.52 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.59 (2H, s), 3.65-3.72 (2H, m),  
 3.82 (2H, t, J=5.2 Hz), 3.98-4.12 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=5.2 Hz), 5.06 (2H,  
 s), 6.94-7.07 (5H, m), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.53 (2H, d,  
 J=8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3115, 1653, 1595, 1514, 1410, 1316, 1291, 1260, 1123 cm<sup>-1</sup>

20 元素分析 C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S·1.0H<sub>2</sub>O Calcd. C, 64.20 ; H, 7.09 ; N, 3.94 ; Found. C,  
 64.47 ; H, 6.86 ; N, 3.99.

#### 実施例110 (化合物111の製造)

7-(4-プロポキシフェノキシ) -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-  
 1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (110 mg) のTHF (10 ml) 溶液  
 25 に、室温で塩化チオニル (0.041 ml) 及びDMF (1滴) を加えて1時間  
 攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をTHF (10 ml) に溶解させ、0℃  
 で4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル]  
 アニリン (69 mg) およびトリエチルアミン (0.16 ml) のTHF (2 ml  
 1) 溶液に滴下した。室温で20時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール：酢酸エチル 1：3）で精製し、さらに生じた結晶を再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(4-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物 111) (68mg) を得た。

m.p. 139-141 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.61-1.88 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.53-2.72 (1H, m), 3.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.30-3.46 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.70 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.93 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 6.91-7.04 (6H, m), 7.15 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3262, 1649, 1601, 1534, 1503, 1410, 1318, 1308, 1294, 1236, 1204, 1125 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.10 ; H, 6.48 ; N, 4.74 ; Found. C, 66.99 ; H, 6.38 ; N, 4.71.

#### 実施例 111 (化合物 112 の製造)

7-(3-プロポキシフェノキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (200mg) の THF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.075ml) 及び DMF (1滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10ml) に溶解させ、0°C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (124mg) および トリエチルアミン (0.28ml) の THF (2ml) 溶液に滴下した。室温で 6 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（エタノール：酢酸エチル 1：3）で精製し、さらに生じた結晶を再結晶（エタノール）によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ]

メチル] フェニル] -7-(3-プロポキシフェノキシ) -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 112) (146mg) を得た。

m. p. 143-144 °C

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.67-1.89 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.54-2.70 (1H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.98-4.08 (2H, m), 6.62-6.66 (2H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 2.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.29-7.50 (3H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 3241, 1651, 1630, 1599, 1563, 1530, 1473, 1410, 1319, 1294, 1267, 1165, 1138, 1125 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 67.10 ; H, 6.48 ; N, 4.74 ; Found. C, 67.34 ; H, 6.50 ; N, 4.88.

15 実施例 112 (化合物 113 の製造)

- 7-(4-プロピルフェノキシ) -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (150mg) の THF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.059ml) 及び DMF (1滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10ml) に溶解させ、0°C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン (97mg) および トリエチルアミン (0.22ml) の THF (2ml) 溶液に滴下した。室温で 13 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール : 酢酸エチル 1 : 3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7-(4-プロピルフェノキシ) -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 113) (124mg) を得た。



m. p. 147-149 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.57-1.81 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.73 (3H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.29-3.44 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.98-4.10 (2H, m), 6.95-7.06 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.23  
5 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.88 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 3289, 1651, 1597, 1566, 1507, 1410, 1318, 1294, 1254, 1206, 1140, 1121 cm<sup>-1</sup>

元素分析 C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S Calcd. C, 68.96 ; H, 6.66 ; N, 4.87 ; Found. C, 69.22 ;  
10 H, 6.48 ; N, 4.93.

#### 実施例 113 (化合物 114 の製造)

7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (180 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.055 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、0 °C で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (92 mg) およびトリエチルアミン (0.21 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 4 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール:酢酸エチル 1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結晶として 7-[3-エトキシ-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 114) (140 mg) を  
25 得た。

m. p. 159-160 °C

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.50-1.83 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.54-2.75 (1H, m), 3.07-3.14 (2H, m),

3.30-3.43 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.57 (2H, s), 3.66-3.73 (2H, m), 3.82 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.98-4.08 (4H, m), 4.18 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.57-6.63 (2H, m), 6.91-7.04 (3H, m), 7.15 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

5 IR (KBr) 3310, 1655, 1601, 1534, 1508, 1408, 1312, 1250, 1219, 1169, 1140, 1125  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 65.03 ; H, 6.86 ; N, 4.10 : Found. C, 65.05 ; H, 6.94 ; N, 4.03.

#### 実施例 114 (化合物 115 の製造)

10 7-(2-プロポキシメチルフェノキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (150 mg) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.054 ml) 及び DMF (1 滴) を加えて 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を THF (10 ml) に溶解させ、0℃で 4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]

15 メチル]アニリン (90 mg) およびトリエチルアミン (0.21 ml) の THF (2 ml) 溶液に滴下した。室温で 20 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (エタノール:酢酸エチル 1:3) で精製し、さらに生じた結晶を再結晶 (エタノール) によって精製し、無色の結

20 晶として N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(2-プロポキシメチルフェノキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 115) (130 mg) を得た。

m.p. 162-164℃

25  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.45-1.80 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.55-2.72 (1H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.30-3.42 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.99-4.11 (2H, m), 4.47 (2H, s), 6.92 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.48-7.61 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz).

IR (KBr) 3329, 1646, 1626, 1599, 1562, 1531, 1512, 1411, 1314, 1259, 1159, 1125  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 67.53 ; H, 6.67 ; N, 4.63 ; Found. C, 67.25 ; H, 6.81 ; N, 4.51.

5 参考例 152

3-メチル-4-プロポキシエトキシフェニルホウ酸 (710mg)、7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400mg)、酢酸第二銅 (270mg) をジクロロメタン (15ml) に懸濁させ、そこにトリエチルアミン (1.04ml) を加えた。塩化カルシウム管をつけて一日攪拌した後、セライトを加え不溶物を濾別した。濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して褐色の油状物として7-[3-メチル-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (475mg) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.55-1.70 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.07 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz), 3.53 (t, 2H,  $J=6.6$  Hz), 3.62 (t, 2H,  $J=5.8$  Hz), 3.80-3.85 (m, 5H), 4.15 (t, 2H,  $J=4.8$  Hz), 6.85-6.86 (m, 3H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.07 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz).

参考例 153

20 7-[3-メチル-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (470mg) のテトラヒドロフラン (10ml) とメタノール (5ml) の混合溶液に1N炭酸カリウム水溶液 (2.9ml) を加え、65℃で一日加熱した。放冷した後、混合溶液に水を加えて1N塩酸で酸性 ( $\text{pH}=4$ ) にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。

25 溶媒を減圧下で留去して、褐色の油状物として7-[3-メチル-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (375mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz), 1.60-1.70 (m, 2H), 2.25

(s, 3H), 3.09 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.54 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.63 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.83 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.15 (t, 2H, J=4.8 Hz), 6.85-6.86 (m, 3H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8 Hz).

#### 実施例 115 (化合物 116 の製造)

- 5 7-[3-メチル-4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (370 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、DMF (0.1 ml) を加えた。次いで、0℃において塩化チオニル (196 mg) を加えたのち、室温、窒素雰囲気下において1.5時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを
- 10 留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン (201 mg)、トリエチルアミン (185 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) の溶液に0℃において加えた。室温に戻して終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶
- 15 媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、無色の結晶として (化合物 116) (94 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, 3H, J=6.2 Hz), 1.60-1.80 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.64 (br, 1H), 3.10 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.36 (dt, 2H, J=11.0, 2.2 Hz), 3.52 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.70 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.81 (t, 2H, J=5.6 Hz), 4.04 (d, 2H, J=11.8 Hz), 4.14 (t, 2H, J=5.2 Hz),

6.86-6.90 (m, 4H), 6.99 (dd, 2H, J=9.2, 2.2 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.51 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.87 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.8 Hz).

- 元素分析 C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S Calcd. C, 66.64; H, 6.84; N, 4.32; Found. C, 66.59; H, 6.76; N, 4.27.
- 25

#### 参考例 154

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (400 mg)、3-メトキシベンジルクロリド (350 mg) 及び炭酸カリウム (412 mg) をDMF (15 ml) に懸濁させ、6

0℃で13時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、7-（3-メトキシベンジロキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル（459mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.06 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.61 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.87-7.02 (4H, m), 7.06 (1H, s), 7.32 (1H, t, J=7.7Hz), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz).

10 IR (KBr) 1713, 1590, 1493, 1321, 1292, 1269, 1246, 1217, 1163, 1128 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例155

7-（3-メトキシベンジロキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル（436mg）をTHF-メタノール（10-5ml）に溶解させ、2M炭酸カリウム水溶液（1.2ml）を加え、15 60℃で14.5時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で処理し、そのpHを2とした。酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン-酢酸エチルですすぎ、7-（3-メトキシベンジロキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸（271mg）を白色結晶として得た。

mp 220-222℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91 (2H, t-like), 3.69 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.90-6.94 (1H, m), 7.05 (2H, s, d-like), 7.20-7.43 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.8 Hz).

25 IR (KBr) 1684, 1597, 1564, 1493, 1454, 1285, 1256, 1173, 1130, 1073, 1032, 772 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>S: C, 60.95; H, 4.85. Found: C, 60.70; H, 4.94.

#### 実施例116（化合物117の製造）

7-（3-メトキシベンジロキシ）-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-

1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (204 mg) を THF (10 ml) に懸濁させ、DMF (1 滴) 及び塩化チオニル (0.079 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮し、THF (10 ml) に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン2塩酸塩 (192 mg) を THF (10 ml) で懸濁させ、トリエチルアミン (0.57 ml) を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドの THF 溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル: エタノール=10:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、7- (3-メトキシベンジロキシ) -N- [4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物117) (217 mg) を淡黄色結晶として得た。

15 mp 181-185°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.69-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.6Hz), 3.37 (2H, td, J=11.1, 3.3 Hz), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.87-7.07 (5H, m), 7.20 (1H, s), 7.29-7.37 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.4 Hz).

20 IR (KBr) 1667, 1597, 1566, 1522, 1491, 1410, 1314, 1287, 1267, 1163, 1142, 1127, 1065, 737 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (0.4H<sub>2</sub>O): C, 65.82; H, 6.35; N, 4.80. Found: C, 65.76; H, 6.33; N, 4.50.

## 25 参考例156

3-ヒドロキシベンジルアルコール (3.56 g) にアセトン (100 ml) を加え、ヨードエタン (6.7 g) 及び炭酸カリウム (7.9 g) を加え、61時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水、1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

した。減圧下溶媒を留去し、3-エトキシベンジルアルコール(4.15)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.69-1.73 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.67 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.2, 2.6 Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.27 (1H, t, J=8.1 Hz).

#### 参考例 157

3-エトキシベンジルアルコール(4.15g)にトルエン(50ml)を加え、ピリジン1滴及び塩化チオニル(3.0ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、3-エトキシベンジルクロリド(5.34g)をオイルとして得た。

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(400mg)、上記3-エトキシベンジルクロリド(636mg)及び炭酸カリウム(515mg)をDMF(15ml)に懸濁させ、60℃で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、7-(3-エトキシベンジロキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(308mg)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.61 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.86 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.13 (2H, s), 6.91-7.06 (4H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz).  
IR (KBr) 1713, 1590, 1289, 1267, 1215, 1163, 1128 cm<sup>-1</sup>.

#### 25 参考例 158

7-(3-エトキシベンジロキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(298mg)をTHF-メタノール(10-5ml)に溶解させ、2M炭酸カリウム水溶液(0.75ml)を加え、60℃で16.5時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で処理し、そのpH

を2とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン-酢酸エチルですすぎ、7-(3-エトキシベンジロキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(45mg)を白色結晶として得た。母液を減圧下、濃縮し、7-(3-エトキシベンジロキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(340mg)を茶色オイルとして得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

mp 150-154°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.03 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.21 (2H, s), 6.86-6.91 (1H, m), 6.99-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.41 (1H, d-like), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1692, 1588, 1292, 1277, 1258, 1159, 1127 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S (0.2H<sub>2</sub>O): C, 61.27; H, 5.19. Found: C, 61.06; H, 5.26.

#### 実施例117 (化合物118の製造)

7-(3-エトキシベンジロキシ)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(250mg)をTHF(10ml)に懸濁させ、DMF(1滴)及び塩化チオニル(0.090ml)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をTHF(10ml)に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン2塩酸塩(226mg)をTHF(5.0ml)で懸濁させ、トリエチルアミン(0.67ml)を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドのTHF溶液を0℃で滴下した。混合物を0℃で20分間、室温で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、7-(3-エトキシベンジロキシ)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-



1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 118) (71 mg) を白色結晶として得た。

mp 189-192°C.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.60-1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.60-2.69 (1H, m), 3.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 3.1 Hz), 3.57 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.04 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.99-4.10 (2H, m), 5.12 (2H, s), 6.86-7.06 (5H, m), 7.20 (1H, s), 7.29-7.34 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.85 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 1663, 1597, 1566, 1410, 1291, 1264, 1163, 1142, 1125, 1065, 735 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (0.3H<sub>2</sub>O): C, 66.49; H, 6.53; N, 4.70. Found: C, 66.29; H, 6.42; N, 4.47.

#### 参考例 159

サリチルアルデヒド (12.2 g) を DMF (100 ml) に溶解させ、1-プロモプロパン (14.7 g) 及び炭酸カリウム (20.7 g) を加え、室温で 21.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗淨し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、2-プロポキシベンズアルデヒド (15.47 g) をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.89 (2H, sextet, J=7.0 Hz), 4.05 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.96-7.05 (2H, m), 7.54 (1H, td, J=7.9, 1.9 Hz), 7.84 (1H, dd, J=7.6, 1.8 Hz), 10.53 (1H, s).

#### 参考例 160

2-プロポキシベンズアルデヒド (15.47 g) 及び (トリフェニルホスホルアニリデン) 酢酸メチル (36.1 g) をトルエン (150 ml) に懸濁させ、2 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗淨し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出したトリフェニルホスフィンオキシドを除き、エーテルで洗淨した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、2-プロポキシケイ皮酸エチル (21.24 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, ratio ; ca. 5 : 1) δ 1.03 (0.5H, t, J=7.5 Hz), 1.08 (2.5H, t, J=7.5 Hz), 1.21 (0.5H, t, J=7.1 Hz), 1.34 (2.5H, t, J=7.1 Hz), 1.85 and 1.89 (2H, each sextet, J=7.1 Hz), 3.94 (0.33H, t, J=6.4 Hz), 4.00 (1.67H, t, J=6.6 Hz), 4.14 (0.33H, q, J=7.4 Hz), 4.26 (1.67H, q, J=7.2 Hz), 5.95 (0.17H, d, J=12.4 Hz), 6.54 (0.83H, d, J=16.2 Hz), 6.85 (0.17H, d, J=8.4 Hz), 6.90 (0.83H, d, J=9.2 Hz), 6.94 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.00 (0.17H, d, J=12.8 Hz), 7.32 (1H, td, J=7.8, 1.6 Hz), 7.51 (0.83H, dd, J=7.5, 1.7 Hz), 7.58 (0.17H, dd, J=7.5, 1.7 Hz), 8.02 (0.83H, d, J=16.6 Hz).

#### 参考例 161

- 10 水素化リチウムアルミニウム (6.87 g) をエーテル (300 ml) に懸濁させ、2-プロポキシケイ皮酸エチル (21.2 g) のエーテル溶液 (100 ml) を 0℃ で 40 分間かけて滴下した。滴下後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (7ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) 及び水 (21ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、無水硫酸マグネシウムを加え、乾燥した。濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、3-(2-プロポキシフェニル)-1-プロパノール (17.01 g) を無色オイルとして得た。
- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.93 (4H, m), 2.75 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.60 (2H, q, J=5.7 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.83-6.92 (2H, m), 7.13-7.24 (2H, m).

#### 20 参考例 162

- 3-(2-プロポキシフェニル)-1-プロパノール (729 mg) を THF (35 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.57 ml) 及びメタンスルホンクロリド (0.44 ml) を 0℃ で加えた。0℃ で 20 分間、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸 3-(2-プロポキシフェニル) プロピル (1.06 g) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.83 (2H, sextet, J=7.0 Hz), 2.07 (2H, quint, J=6.9 Hz), 2.76 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.98 (3H, s), 3.93 (2H,

t, J=6.4 Hz), 4.24 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 7.11-7.22 (2H, m).

### 参考例 163

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
-4-カルボン酸メチル (400 mg)、メタンスルホン酸 3-(2-プロポキシ  
5 シフェニル) プロピル (1.06 g) 及び炭酸カリウム (309 mg) を DMF  
(15 ml) に懸濁させ、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで  
希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘ  
キサン: 酢酸エチル=3:1)で精製し、7-[3-(2-プロポキシフェニル)  
10 プロポキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4  
-カルボン酸メチル (832 mg) を黄色オイルとして得た。

7-[3-(2-プロポキシフェニル) プロポキシ]-1, 1-ジオキソ-2,  
3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (832 mg) を T  
HF-メタノール (15-7.5 ml) に溶解させ、2 M 炭酸カリウム水溶液 (1.  
15 5 ml) を加え、60℃で20時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で処理し、  
その pH を 2 とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン-  
酢酸エチルですすぎ、7-[3-(2-プロポキシフェニル) プロポキシ]-1,  
1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (47  
20 4 mg) を白色結晶として得た。

mp 153-157℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.70 (2H, sextet, J=6.9  
Hz), 2.00 (2H, quint-like), 2.72 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.4 Hz),  
3.67 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.84  
25 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.09-7.19 (3H, m), 7.30 (1H, d,  
J=2.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.8 Hz), .

IR (KBr) 1674, 1597, 1566, 1493, 1454, 1319, 1296, 1279, 1251, 1167, 1130,  
1071, 747, 527 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S (0.4H<sub>2</sub>O): C, 63.11; H, 6.17. Found: C, 62.92; H,

6. 37.

実施例 118 (化合物 119 の製造)

7- [3- (2-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (504 mg) を THF (20 ml) に懸濁させ、DMF (1 滴) 及び塩化チオニル (0. 17 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣を THF (25 ml) に溶解した。

4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン 2 塩酸塩 (412 mg) を THF (12 ml) で懸濁させ、トリエチルアミン (1. 22 ml) を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドの THF 溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、固体の残渣をエタノールから再結晶を行い、N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7- [3- (2-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 119) (469 mg) を白色結晶として得た。

mp 184-186℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.64-1.82 (4H, m), 1.80 (2H, sextet, J=7.1 Hz), 2.12 (2H, quint, J=7.3 Hz), 2.21 (3H, s), 2.57-2.72 (1H, m), 2.82 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.08 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 3.0 Hz), 3.58 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.92 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.82-6.96 (4H, m), 7.11-7.22 (3H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 2940 1667, 1595, 1522, 1493, 1454, 1410, 1291, 1260, 1242, 1163, 1125, 1065, 754, 735 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (0.1H<sub>2</sub>O): C, 68.13; H, 7.02; N, 4.41. Found: C, 67.93; H, 7.02; N, 4.24.

参考例 164

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (12.2 g) をDMF (100 ml) に溶解させ、1-プロモプロパン (14.7 g) 及び炭酸カリウム (20.7 g) を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、2-プロポキシベンズアルデヒド (16.18 g) をオイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.84 (2H, sextet,  $J=7.0$  Hz), 3.98 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 7.15-7.22 (1H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 9.97 (1H, s).

参考例 165

10 ジエチルホスホ酢酸エチル (24.7 g) にTHF (200 ml) を加え、水素化ナトリウム (60%, 4.4 g) を0℃で加えた後、3-プロポキシベンズアルデヒド (16.1 g) のTHF (100 ml) 溶液を滴下した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) で精製し、3-プロポキシケイ皮酸エチル (24.0 g) を黄色オイルとして得た。

15  $^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.34 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.82 (2H, sextet,  $J=7.0$  Hz), 3.94 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.42 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 7.29 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=16.2$  Hz).

参考例 166

水素化リチウムアルミニウム (7.58 g) をエーテル (300 ml) に懸濁させ、3-プロポキシケイ皮酸エチル (24.0 g) のエーテル溶液 (100 ml) を0℃で1時間かけて滴下した。滴下後、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (7.6 ml), 15%水酸化ナトリウム水溶液 (7.6 ml) 及び水 (22 ml) を加え、さらに室温で0.5時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、無水硫酸マグネシウムを加え、乾燥した。濾過した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ

チル=4:1)で精製し3-(3-プロポキシフェニル)-1-プロパノール(15.23g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.27 (1H, t, J=3.7 Hz), 1.83 (2H, sextet, J=7.1 Hz), 1.81-1.96 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.68 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.70-6.80 (3H, m), 7.19 (1H, t, J=8.1 Hz).

#### 参考例167

3-(3-プロポキシフェニル)-1-プロパノール(731mg)にTHF(20ml)を加え、トリエチルアミン(1.57ml)及びメタンスルホニルクロリド(0.44ml)を0℃で加えた。混合物を0℃で20分間攪拌し、室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸3-(3-プロポキシフェニル)プロピル(1.10g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.80 (2H, sextet, J=7.1 Hz), 2.01-2.14 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.00 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.23 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.74-6.78 (3H, m), 7.16-7.24 (1H, m).

#### 参考例168

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(394mg)、メタンスルホン酸3-(3-プロポキシフェニル)プロピル(1099mg)及び炭酸カリウム(304mg)をDMF(15ml)に懸濁させ、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、7-[3-(3-プロポキシフェニル)プロポキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(765mg)を黄色オイルとして得た。

7-[3-(3-プロポキシフェニル)プロポキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(765mg)をT

HFメタノール(15-7.5ml)に溶解させ、2M炭酸カリウム水溶液(1.5ml)を加え、60℃で18時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で処理し、そのpHを2とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン-5 酢酸エチルですすぎ、7-[3-(3-プロポキシフェニル)プロポキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(470mg)を白色結晶として得た。

mp 128-131℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.69 (2H, sextet, J=7.0 Hz), 2.04 (2H, quint, J=7.1 Hz), 2.71 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.87 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.09 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.72-6.80 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.18 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.32 (1H, d-like), 7.72 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr) 1698, 1595, 1564, 1319, 1291, 1277, 1258, 1163, 1130, 1071, 748 cm<sup>-1</sup>.

15 Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S (0.4H<sub>2</sub>O): C, 63.11; H, 6.17. Found: C, 62.95; H, 5.95.

#### 実施例119 (化合物120の製造)

7-[3-(3-プロポキシフェニル)プロポキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(395mg)をTHF(120 2ml)に懸濁させ、DMF(1滴)及び塩化チオニル(0.13ml)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣をTHF(10ml)に溶解した。4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン2塩酸塩(323mg)をTHF(12ml)で懸濁させ、トリエチルアミン(0.96ml)を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドのTHF溶液を0℃で滴下した。混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-

イル) アミノ] メチル] フェニル] -7- [3- (3-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物120) (302mg) を白色結晶として得た。

mp 145-146°C.

- 5 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.66-1.81 (4H, m), 1.79 (2H, sextet, J=7.2 Hz), 2.14 (2H, quint, J=7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 2.78 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 2.9 Hz), 3.57 (2H, s), 3.68 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.73-6.79 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.20 (1H, s and 1H, t, J=8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 2948, 1667, 1595, 1564, 1526, 1518, 1408, 1316, 1289, 1262, 1161, 1142, 1125, 1065 cm<sup>-1</sup>.

- 15 Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (0.4H<sub>2</sub>O): C, 67.56; H, 7.06; N, 4.38. Found: C, 67.32; H, 6.82; N, 4.30.

#### 参考例169

- 3- (4-ヒドロキシフェニル) -1-プロパノール (1.33g)、1-ブ  
ロモプロパン (1.2ml) 及び炭酸カリウム (2.25g) のアセトン (10  
20 0ml) 混合物を、2日間加熱還流した。減圧下濃縮後、残渣に水を加え酢酸エ  
チルで抽出した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄  
し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、無色の油状物として3  
- (4-プロポキシフェニル) -1-プロパノール (1.61g) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.70-1.91 (4H, m), 2.61-  
25 2.69 (3H, m), 3.67 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.4 Hz).

#### 参考例170

3- (4-プロポキシフェニル) -1-プロパノール (735mg) にTHF  
(20ml) を加え、トリエチルアミン (1.58ml) 及び塩化メタンスルホ



ニル (0.44 ml) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、

5 色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.80 (2H, sextet, J=7.0 Hz), 2.04 (2H, quint, J=7.0 Hz), 2.69 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.99 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.22 (2H, t, J=6.4 Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m).

#### 参考例 171

10 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (401 mg)、メタンスルホン酸 3-(4-プロポキシフェニル) プロピル (1017 mg) 及び炭酸カリウム (310 mg) を DMF (15 ml) に懸濁させ、75℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム

15 で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、7-[3-(4-プロポキシフェニル) プロポキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (937 mg) を黄色オイルとして得た。

7-[3-(4-プロポキシフェニル) プロポキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (937 mg) を T

20 HF メタノール (15-7.5 ml) に溶解させ、2 M 炭酸カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、60℃ で 18.5 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で処理し、その pH を 2 とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサ

25 ン-酢酸エチルですすぎ、7-[3-(4-プロポキシフェニル) プロポキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (333 mg) を白色結晶として得た。

mp 168-170℃.

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71 (2H, sextet, J=7.1

Hz), 2.00 (2H, quint-like), 2.67 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.90 (2H, t-like), 3.67 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.08 (2H, t-like), 6.83 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.12 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30 (1H, d-like), 7.72 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=9.0$  Hz).

- 5 IR (KBr) 1686, 1593, 1564, 1510, 1294, 1279, 1240, 1163, 1130, 1073  $\text{cm}^{-1}$ .  
 Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$  ( $0.3\text{H}_2\text{O}$ ): C, 63.37; H, 6.15. Found: C, 63.07; H, 6.21.

#### 実施例 120 (化合物 121 の製造)

- 7- [3- (4-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2,  
 10 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (260 mg) を THF (12 ml) に懸濁させ、DMF (1 滴) 及び塩化チオニル (0.088 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣を THF (10 ml) に溶解した。4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン 2 塩酸塩 (213 mg) を THF (12 ml) で懸濁させ、トリエ  
 15 チルアミン (0.63 ml) を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドの THF 溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル: エタノール = 10:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、N- [4- [ [N-メチル-N- (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル] -7- [3- (4-プロポキシフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン  
 20 -4-カルボキサミド (化合物 121) (281 mg) を白色結晶として得た。  
 mp 178-181℃.

- 25  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.69-1.81 (4H, m), 1.79 (2H, sextet,  $J=7.1$  Hz), 2.10 (2H, quint,  $J=7.3$  Hz), 2.20 (3H, s), 2.57-2.67 (1H, m), 2.75 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.08 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.37 (2H, td,  $J=11.1, 3.1$  Hz), 3.57 (2H, s), 3.68 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.89 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.01 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.89 (1H, d,

J=2.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 2942, 1665, 1595, 1512, 1408, 1314, 1289, 1244, 1163, 1125, 1065

5 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (0.6H<sub>2</sub>O): C, 67.18; H, 7.08; N, 4.35. Found: C, 66.93; H, 6.93; N, 4.43.

#### 参考例 172

プロトカテキュアルデヒド (5.15 g) を DMF (70 ml) に溶解させ、  
10 ヨウ化エタン (14.5 g) 及び炭酸カリウム (15.5 g) を加え、室温で 1  
7.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N 水酸化ナトリ  
ウム水溶液、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
ー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、3, 4-ジエトキシベンズアル  
15 デヒド (6.73 g) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.51 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.16  
(2H, q, J=7.0 Hz), 4.19 (2H, q, J=6.9 Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H,  
s), 7.43 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 9.84 (1H, s).

#### 参考例 173

20 3, 4-ジエトキシベンズアルデヒド (6.68 g) にメタノール (100 ml)  
1) を加え、水素化ホウ素ナトリウム (1.30 g) を 0℃ で加えた。混合物を  
0℃ で 45 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機  
層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去  
し、3, 4-ジエトキシベンジルアルコール (6.64 g) を黄色オイルとして  
25 得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.445 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.452 (3H, t, J=7.1 Hz),  
1.62 (1H, br s), 4.09 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.60 (2H,  
s), 6.86-6.93 (3H, m).

#### 参考例 174

3, 4-ジエトキシベンジルアルコール (736 mg) をトルエン (10 ml) に溶解させ、ピリジン (1 滴) 及び塩化チオニル (0.41 ml) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、3, 4-ジエトキシベンジルクロリド (802 mg) をオイルとして得た。

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (403 mg)、3, 4-ジエトキシベンジルクロリド (802 mg) 及び炭酸カリウム (311 mg) をDMF (15 ml) に懸濁させ、70℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、7-(3, 4-ジエトキシベンジロキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (818 mg) を黄色アモルファスとして得た。

7-(3, 4-ジエトキシベンジロキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (818 mg) をTHFメタノール (15-7.5 ml) に溶解させ、2M炭酸カリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、60℃で14時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で処理し、そのpHを2とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をヘキサン-酢酸エチルですすぎ、7-(3, 4-ジエトキシベンジロキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (3.02 g) を白色結晶として得た。

mp 145-146℃ (dec.).

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (6H, t, J=6.9 Hz), 2.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.68 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.02 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.94 (1H, d,

J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1674, 1593, 1566, 1514, 1292, 1258, 1225, 1165, 1128, 1069, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$  ( $0.3\text{H}_2\text{O}$ ): C, 60.34; H, 5.66. Found: C, 60.15; H, 5.58.

実施例 121 (化合物 122 の製造)

7-(3, 4-ジエトキシベンジロキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (293 mg) を THF (13 ml) に懸濁させ、DMF (1 滴) 及び塩化チオニル (0.15 ml) を加え、室温で 1 時間撹拌した。減圧下濃縮後、残渣を THF (10 ml) に溶解した。4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] アニリン 2 塩酸塩 (298 mg) を THF (15 ml) で懸濁させ、トリエチルアミン (0.91 ml) を滴下し、ついで、先に調製した酸クロリドの THF 溶液を 0℃ で滴下した。混合物を室温で 60.5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル: エタノール = 10:1) で精製し、さらにエタノールから再結晶を行い、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-7-(3, 4-ジエトキシベンジロキシ)-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 122) (212 mg) を白色結晶として得た。

mp 186-188℃.

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.69-1.77 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.57-2.70 (1H, m), 3.09 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.37 (2H, td, J=11.2, 2.9 Hz), 3.57 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.01-4.05 (2H, m), 4.11 (4H, q, J=7.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.86-6.98 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.21 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8 Hz).

IR (KBr) 1669, 1595, 1514, 1410, 1312, 1289, 1260, 1236, 1163, 1140, 1125,

1063, 1042, 737  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  ( $0.3\text{H}_2\text{O}$ ): C, 65.66; H, 6.71; N, 4.38. Found: C, 65.56; H, 6.56; N, 4.35.

参考例 175

- 5 7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40 g) を塩化メチレン (15 ml) に溶解し、4-(2-プロポキシエトキシ) フェニルほう酸 (0.67 g) を加え、モレキュラーシーブス 4A (0.8 g) を加えて5分間攪拌した。酢酸銅 (0.27 g)、トリエチルアミン (1.04 ml) を加え、室温にて5時間攪拌した。セライト
- 10 ろ過して、酢酸エチルにて洗浄した。得られた溶液を減圧下溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2) にて精製し、7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) を得た。
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.57-1.71 (2H, m), 3.07 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.55 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.78-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 6.96-7.02 (6H, m), 7.69 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

参考例 176

- 20 7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40 g) を THF (12 ml) / メタノール (6.0 ml) に溶解し、1規定水酸化カリウム (2.7 ml) を加え、65度にて16時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。1規定水酸化ナトリウム (3.0 ml) を加え、酢酸エチルにて
- 25 洗浄した。1規定塩酸にて  $\text{pH} \approx 5$  とした後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをヘキサン/酢酸エチル (=8/1) にて洗浄し、7-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェノキシ]-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.25 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.74 (2H, m), 3.08 (2H, t, J=6.2Hz), 3.52 (2H, t, J=6.6Hz), 3.59-3.67 (2H, m), 3.79-3.84 (2H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 6.97-7.03 (6H, m), 7.29 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=8.6Hz)

# 実施例 1 2 2 (化合物 1 2 3 の製造)

- 5 7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.25g) を THF (7.5ml) に溶解し、DMF (二滴)、塩化チオニル (50 μl) を加え、室温にて1時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン (140mg)、トリエチルアミン (0.40ml) の T
- 10 HF 溶液 (7.5ml) に、氷冷下滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/エタノール=3/1) にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェ
- 15 ノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 1 2 3) (115mg) を得た。

m.p. 106-109°C

- <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.75 (6H, m), 2.20 (3H, s), 2.64 (1H, m), 3.10 (2H, t, J=6.6Hz), 3.37 (2H, td, J=11.0, 3.0Hz), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 3.57 (2H, s), 3.70 (2H, t, J=6.6Hz), 3.77-3.83 (2H, m), 4.00-4.16 (4H, m), 6.89-7.02 (5H, m), 7.04 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (2H, d, J=8.6Hz), 7.89 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz)

IR (KBr) 3281, 2955, 1649, 1599, 1501, 1410, 1238, 1204, 1125, 988, 829cm<sup>-1</sup>

# 25 参考例 1 7 7

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.40g) を塩化メチレン (15ml) に溶解し、3-(2-プロポキシエトキシ)フェニルほう酸 (0.67g) を加え、モレキュラーシーブス 4A (0.8g) を加えて5分間攪拌した。酢酸銅 (0.27g)、

トリエチルアミン (1.04 ml) を加え、室温にて5時間攪拌した。セライトろ過して、酢酸エチルにて洗浄した。得られた溶液を減圧下溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/2) にて精製し、  
 7-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,  
 5 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.36 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.69 (2H, m), 3.09 (2H, t, J=6.4Hz), 3.49 (2H, t, J=6.6Hz), 3.59-3.66 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 7.03-  
 10 7.09 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz)

#### 参考例 178

7-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.36 g) を THF (10.8 ml) / メタノール (5.4 ml) に溶解し、1規定水酸化カリウム  
 15 ム (2.4 ml) を加え、65度にて16時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を半分に濃縮した。1規定水酸化ナトリウム (3.0 ml) を加え、酢酸エチルにて洗浄した。1規定塩酸にてpHを約5とした後、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、  
 20 得られた残さをヘキサン/酢酸エチル (=8/1) にて洗浄し、7-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.27 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), ~~1.54-1.71 (2H, m)~~, 3.06-  
 3.13 (2H, m), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 3.60-3.67 (2H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 6.64-6.69 (2H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m),  
 25 7.26-7.36 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9.4Hz)

#### 実施例 123 (化合物 124 の製造)

7-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,  
 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸 (0.26 g) を THF (7.8 ml) に溶解し、DMF (二滴)、塩化チオニル (53 μl) を加え、室温に



て1時間攪拌した溶液を、4-[メチル(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]アニリン(146mg)、トリエチルアミン(0.42ml)のTHF溶液(7.8ml)に、氷冷下滴下して室温にて2時間攪拌した。反応液を水中に加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下溶媒を除去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/エタノール=4/1)にて精製し、ヘキサン/酢酸エチルにて再結晶し、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラニル-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド(化合物124)(108mg)を得た。

m.p. 98-102°C

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.56-1.82(6H, m), 2.20(3H, s), 2.65(1H, m), 3.10(2H, t, J=6.6Hz), 3.36(2H, td, J=11.0, 2.6Hz), 3.48(2H, t, J=6.6Hz), 3.57(2H, s), 3.64-3.72(2H, m), 3.75-3.81(2H, m), 4.10-4.13(4H, m), 6.63-6.68(2H, m), 6.77-6.83(1H, m), 6.95(1H, d, J=2.2Hz), 7.05(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.17(1H, s), 7.26-7.35(3H, m), 7.52(2H, d, J=8.4Hz), 8.05(1H, s), 8.09(1H, d, J=8.4Hz)

IR(KBr) 3289, 2942, 1647, 1599, 1530, 1410, 1304, 1138, 1055cm<sup>-1</sup>

実施例124(化合物125の製造)

7-[4-(3-エトキシプロピル)フェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(0.12g)をTHF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.05ml)、DMF(触媒量)を加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF(10ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.08g)、トリエチルアミン(0.21ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール/ト

リエチルアミン)で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、  
 7-[4-(3-エトキシプロピル)フェノキシ]-N-[4-[[N-メチル  
 -N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]  
 -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサ  
 5 ミド(化合物125)(0.15g)を無色結晶として得た。

mp 156-157 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.22 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.57-1.76 (4H, m), 1.84-  
 1.98 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.59-2.69 (1H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.11  
 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.30-3.54 (6H, m), 3.56 (2H, s), 3.69 (2H, t, J = 6.8  
 10 Hz), 4.01-4.07 (2H, m), 6.95-7.05 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.23-7.33 (4H, m),  
 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR (KBr) ν: 2946, 2853, 1667, 1595, 1507 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 67.94; H, 6.84; N, 4.53. Found C, 67.64; H,  
 6.82; N, 4.41.

#### 15 実施例125 (化合物126の製造)

7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェノキシ]-1,  
 1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(0.  
 25g)をTHF(5ml)に溶かし、氷冷下、塩化チオニル(0.08ml)、  
 DMF(触媒量)を加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。  
 20 残渣をTHF(10ml)に溶かし、4-[N-メチル-N-(テトラヒドロ-  
 2H-ピラン-4-イル)アミノメチル]アニリン(0.14g)、トリエチル  
 アミン(0.4ml)のTHF(5ml)溶液中に氷冷下、滴下した。窒素雰  
 気下、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出  
 した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し  
 25 た。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/  
 メタノール/トリエチルアミン)で精製し、粗結晶を得た。酢酸エチルーヘキサ  
 ンから再結晶し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェ  
 ノキシ]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4  
 -イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-

1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド (化合物 126) (0.28 g) を無色結晶として得た。

mp 111-113 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.63-1.74 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.50-2.71 (1H, m), 3.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.37 (2H, dt, J = 3.0, 11.0 Hz), 3.57 (2H, s), 3.60-3.80 (6H, m), 3.94-4.06 (4H, m), 6.72 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.16 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.8 Hz).

10 IR (KBr) ν: 2934, 2849, 1669, 1597, 1564, 1520 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S: C, 66.64; H, 6.84; N, 4.32. Found C, 66.52; H, 6.87; N, 4.10.

#### 参考例 179

マグネシウム (0.37 g) を無水 THF (5 ml) に懸濁後、窒素雰囲気下  
15 攪拌し、ジブromoエタン (触媒量) 次いで 1-ブロモ-4-(3-エトキシプロピル) ベンゼン (3.4 g) の無水 THF (30 ml) 溶液を滴下した。50 °C、  
1.5 時間加熱後、-78 °C に冷却し、ほう酸トリメチル (3.1 ml) を滴下した。室温に戻し、一晚攪拌した。1N 塩酸を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。  
20 溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン) で精製し、4-(3-エトキシプロピル) フェニルほう酸 (1.25 g) を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.42-3.55 (4H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.16 (2H, d, J = 7.6 Hz).

#### 参考例 180

7-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.4 g)、4-(3-エトキシプロピル) フェニルほう酸 (0.65 g)、酢酸銅 (0.27 g)、モレキュラーシーブス 4A (0.

8 g) をジクロロメタン (15 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (1.0 ml) を加え、室温、一晩攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、  
7- [4- (3-エトキシプロピル) フェノキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-  
5 ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.28 g) を無色結晶として得た。

mp 93-94 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.85-1.99 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.43-3.66 (6H, m), 3.84 (3H, s),  
10 6.97-7.05 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 9.6 Hz).

IR (KBr) ν: 2975, 2949, 2865, 1713 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 181

7- [4- (3-エトキシプロピル) フェノキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-  
15 ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル (0.28 g) をメタノール (5 ml)、THF (10 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml) を加え、70°C、5時間加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7- [4- (3-エトキシプロピル) フェノキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-  
20 4-カルボン酸 (0.12 g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.85-1.99 (2H, m), 2.73 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.43-3.56 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.96-7.05 (4H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 9.6 Hz).  
25

IR (KBr) ν: 2975, 2934, 2870, 1713 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 182

60%水素化ナトリウム (4.4 g) をDMF (50 ml) に懸濁し、氷冷下、4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェノール (20 g) のDMF (100 ml) 溶

液を滴下した。窒素雰囲気下、室温、2時間攪拌後、ブロモエチルエチルエーテル(12.3ml)、よう化ナトリウム(16.4g)を加え、75℃、一晚加熱した。水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、5-ブロモ-2-(2-エトキシエトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン(24.1g)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.26 (6H, s), 3.60 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.72-3.77 (2H, m), 3.88-3.93 (2H, m), 7.13 (2H, s).

10 IR (neat) ν: 2975, 2926, 2870, 1472 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例183

マグネシウム(2.36g)を無水THF(100ml)に懸濁後、窒素雰囲気下攪拌し、ジブロモエタン(触媒量)次いで5-ブロモ-2-(2-エトキシエトキシ)-1,3-ジメチルベンゼン(24.1g)の無水THF(100ml)溶液を滴下した。55℃、2.5時間加熱後、-78℃に冷却し、ほう酸トリメチル(19.8ml)を滴下した。室温に戻し、一晚攪拌した。1N塩酸を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニルほう酸(8.4g)を無色結晶として得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.65-3.69 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 7.48 (2H, s).

#### 参考例184

7-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(0.4g)、4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニルほう酸(0.71g)、酢酸銅(0.27g)、モレキュラーシーブス4A(0.8g)をジクロロメタン(15ml)に懸濁し、トリエチルアミン(1.0ml)を加え、室温、一晚攪拌した。セラライトを用いてろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル／ヘキサン)で精製し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(0.39g)を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.31 (6H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58-3.68 (4H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.95-4.00 (2H, m), 6.71 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz).

IR (neat) ν: 2975, 2951, 2926, 2868, 1713 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 185

10 7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸メチル(0.39g)をメタノール(5ml)、THF(10ml)に溶かし、1M炭酸カリウム水溶液(2.5ml)を加え、70℃、一晚加熱した。濃縮後、1N塩酸を用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、  
15 無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。溶媒を留去し、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェノキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボン酸(0.33g)を無色結晶として得た。

mp 149-153 °C.

20 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.31 (6H, s), 3.10 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58-3.69 (4H, m), 3.77-3.81 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 6.72 (2H, s), 7.02-7.06 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz).

IR (KBr) ν: 2976, 2865, 1709, 1694 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S: C, 61.87; H, 5.87. Found C, 61.59; H, 5.71.

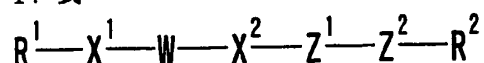
25

#### 産業上の利用可能性

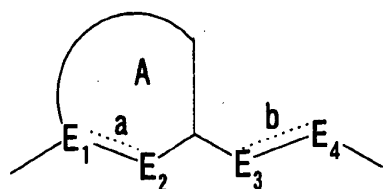
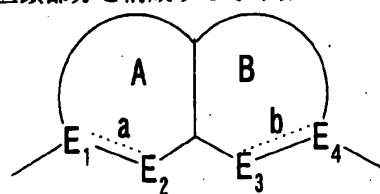
本発明の式(I)で表される化合物またはその塩は、強いCCR5拮抗作用を有するので、ヒトにおける種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

## 請求の範囲

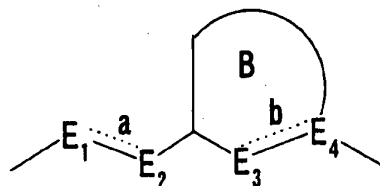
## 1. 式



- 5 [式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Wは式



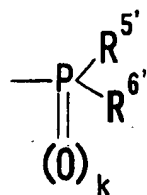
または



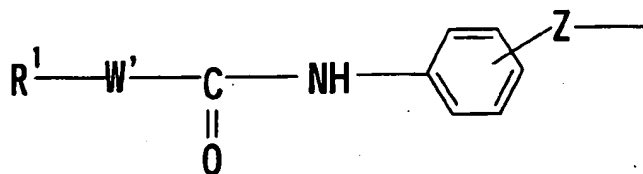
- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオ
- 10
- 15

キンド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基、

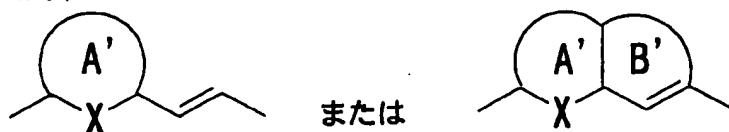
(4) 式



- (式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $\text{R}^{5'}$  および  $\text{R}^{6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $\text{R}^{5'}$  および  $\text{R}^{6'}$  は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(5) 置換されていてもよいアミノ基または(6) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物 [但し、式  $\text{R}^1\text{---X}^1\text{---W---X}^2\text{---Z}^1\text{---Z}^2\text{---}$  で表される基が式

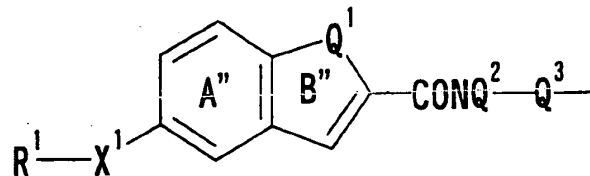


(式中、 $\text{R}^1$  は前記と同意義を示し、 $\text{W}'$  は式

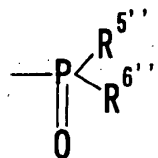


- (式中、環  $\text{A}'$  は置換されていてもよい5~6員芳香環を示し、 $\text{X}$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環  $\text{B}'$  は置換されていてもよい5~7員環を示す) で表される二価の基を示し、 $\text{Z}$ は直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示す) で表される基を示すとき、 $\text{R}^2$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示し; 式  $\text{R}^1\text{---X}^1\text{---W---X}^2\text{---Z}^1\text{---Z}^2\text{---}$  で表される基が式





(式中、 $R^1$  および  $X^1$  は前記と同意義を示し、環  $A''$  は置換されていてもよいベンゼン環を示し、 $Q^1$  は環  $B''$  が 5～7 員環を形成する二価の基を示し、 $Q^2$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環  
5 基を示し、 $Q^3$  は結合手または二価の基を示す) で表される基を示すとき、 $R^2$  は式



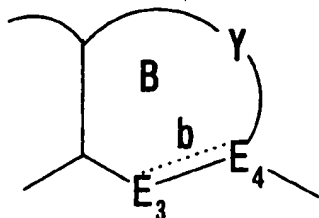
- (式中、 $R^{5''}$  および  $R^{6''}$  はそれぞれ置換されていてもよい水酸基を示し、 $R^{5''}$  および  $R^{6''}$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成して  
10 てもよい) で表される基を示さない] またはその塩。
2. 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
  3.  $R^1$  がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランから水素原子 1 個を除いて  
15 て形成される基である請求項 1 記載の化合物。
  4.  $R^1$  が置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載の化合物。
  5.  $X^1$  が結合手、 $-(CH_2)_{a'}-$  [ $a'$  は 1～4 の整数を示す]、 $-(CH_2)_{b'}-X^3-$  [ $b'$  は 0～3 の整数を示し、 $X^3$  は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$  または  $-SO_2-NH-$  である請求項 1  
20 記載の化合物。
  6.  $X^1$  が結合手である請求項 1 記載の化合物。
  7.  $X^1$  が  $-(CH_2)_{b'}-X^3-$  [ $b'$  は 0～3 の整数を示し、 $X^3$  は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄

原子を示す]である請求項1記載の化合物。

8. 環Aがそれぞれ置換されていてもよいフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピランまたはベンゼンである請求項1記載の化合物。

9. 環Aが置換されていてもよいベンゼンである請求項1記載の化合物。

5 10. 環Bが式



[式中、 $E_3$ は置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_4$ は置換されていてもよい炭素原子または窒素原子を示し、 $b$ は単結合または二重結合であることを示し、 $Y$ は $-Y'-(CH_2)_{m'}-$  ( $Y'$ は $-S(O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示し、 $m'$ は0~2の整数を示す)、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ または $-N=CH-$ を示す]で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5~7員環である請求項1記載の化合物。

11.  $Y$ が $-Y'-(CH_2)_2-$  [ $Y'$ は $-S(O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を示す)、 $-O-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ を示す]である請求項10記載の化合物。

12.  $E_3$ が置換されていてもよい炭素原子を示し、 $E_4$ が置換されていてもよい炭素原子を示し、 $b$ が二重結合であることを示す請求項1記載の化合物。

13.  $X^2$ が $-(CH_2)_{a'}-$  [ $a'$ は1~4の整数を示す]、 $-(CH_2)_{b'}-X^3$  [ $b'$ は0~3の整数を示し、 $X^3$ は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ である請求項1記載の化合物。

14.  $X^2$ が $-CO-NH-$ である請求項1記載の化合物。

15.  $Z^1$ が(1)結合手または(2)それぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピラ

ンから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基である請求項1記載の化合物。

16.  $Z^1$ が(1)結合手または(2)それぞれ置換されていてもよいベンゼン、シクロヘキサンまたはピペリジンから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基である請求項1記載の化合物。

17.  $Z^1$ が置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

18.  $Z^2$ が結合手または置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンである請求項1記載の化合物。

19.  $Z^2$ が $-Z'-(CH_2)_n-$  [ $Z'$ は $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH_2-$ を示し、 $n$ は0~2の整数を示す]で表される骨格を有し、任意のメチレン基に置換基を有していてもよい二価の基である請求項1記載の化合物。

20.  $Z^2$ が結合手またはメチレンである請求項1記載の化合物。

21.  $Z^1$ が6員の2価の環状基であり、 $Z^2$ の置換位置が $X^2$ のパラ位である請求項1記載の化合物。

22.  $R^2$ が(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基である請求項1記載の化合物。

23.  $R^2$ が置換されていてもよいアミノ基である請求項1記載の化合物。

24.  $R^2$ が置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基である請求項1記載の化合物。

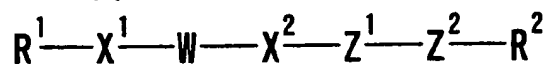
25.  $N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[2-(4-プロポキシフェニル)エトキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-[(3-プロポキシベンジル)オキシ]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N$

- メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -  
 7-[ (2-プロポキシベンジル) オキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒ  
 ドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-  
 5 (テトラヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7-[ (4-  
 プロポキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-  
 ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラ  
 ヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7-[ (4-プロポキシ  
 エトキシフェニル) メトキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベ  
 10 ンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラ  
 ヒドロピラン-4-イル) アミノメチル] フェニル] -7-[3-(4-プロポキ  
 シフェニル) プロポキシ] -1, 1-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾ  
 チエピン-4-カルボキサミドまたはそれらの塩。

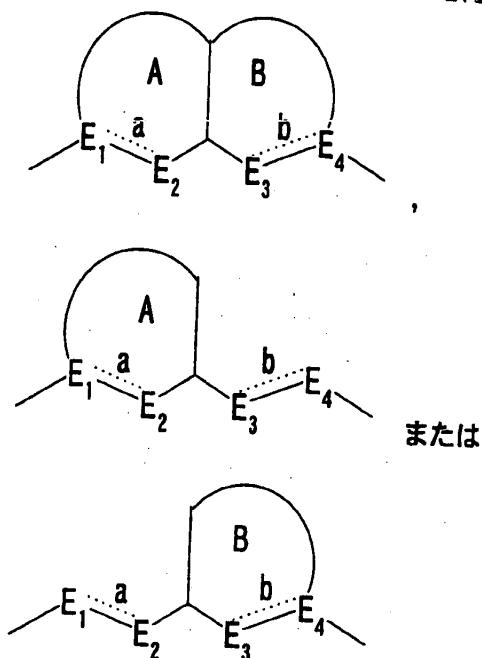
26. 請求項25記載の化合物またはそれらの塩のプロドラッグ。

27. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

15 28. 式

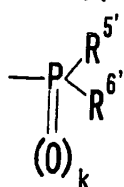


[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Wは式



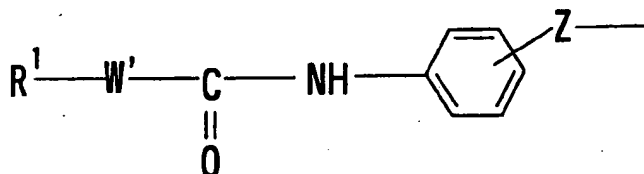
- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 硫黄原子を介して結合する基、

(4) 式



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成し

- ていてもよく、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^{5'}$  および  $R^{6'}$  は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(5) 置換されていてもよいアミノ基または(6) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物 [但し、式  $R^1-X^1-W-X^2-Z^1-Z^2-$  で表される基が式



(式中、 $R^1$  は前記と同意義を示し、 $W'$  は式



- 10 (式中、環  $A'$  は置換されていてもよい5～6員芳香環を示し、 $X$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環  $B'$  は置換されていてもよい5～7員環を示す) で表される二価の基を示し、 $Z$ は直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示す) で表される基を示すとき、 $R^2$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示す] またはその塩を含有するCCR拮抗のための医薬組成物。

29. HIVの感染症の予防・治療剤である請求項28記載の組成物。

30. AIDSの予防・治療剤である請求項28記載の組成物。

31. AIDSの病態進行抑制剤である請求項28記載の組成物。

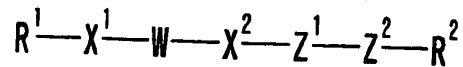
- 20 32. さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせる請求項29記載の組成物。

33. 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである請求項32記載の組成物。

- 25 34. プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレ

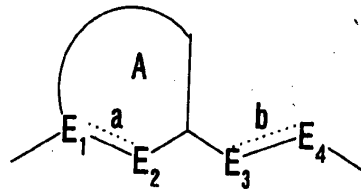
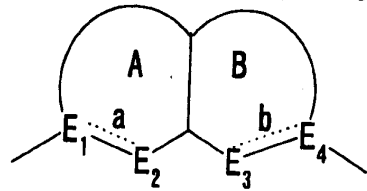
ナビルまたはネルフィナビルである請求項32記載の組成物。

35. 式

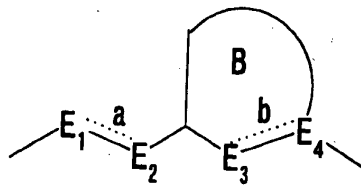


[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5～6員環基を示し、 $X^1$ は結合手または

5 直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $W$ は式

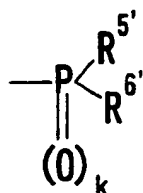


または

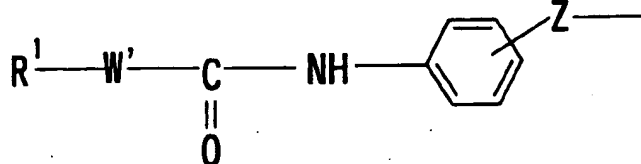


- (式中、環Aおよび環Bはそれぞれ置換されていてもよい5～7員環を示し、 $E_1$ および $E_4$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$ および $E_3$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、
- 10 置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$ および $b$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される2価の基を示し、 $X^2$ は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2
- 15 価の基を示し、 $Z^1$ は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $R^2$ は(1)
- 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されて
- いてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、

(4) 式



- (式中、kは0または1を示し、kが0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $\text{R}^{5'}$  および  $\text{R}^{6'}$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、  
 5 置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $\text{R}^{5'}$  および  $\text{R}^{6'}$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(5) 置換されていてもよいアミノ基または(6) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物 [但し、式  $\text{R}^1-\text{X}^1-\text{W}-\text{X}^2-\text{Z}^1-\text{Z}^2-$  で表される基が式



10

(式中、 $\text{R}^1$  は前記と同意義を示し、 $\text{W}'$  は式

- (式中、環  $\text{A}'$  は置換されていてもよい5～6員芳香環を示し、 $\text{X}$ は置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子または酸素原子  
 15 を示し、環  $\text{B}'$  は置換されていてもよい5～7員環を示す) で表される二価の基を示し、 $\text{Z}$ は直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基を示す) で表される基を示すとき、 $\text{R}^2$ は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいグアニジノ基を示す] またはその塩とプロテアーゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用。  
 20 36. 請求項28記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCRの拮抗方法。

37. CCR拮抗のための医薬の製造のための請求項28記載の化合物またはその塩の使用。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02825

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/06, 409/12, 409/14, 405/12, 407/12, 401/12, 309/14,  
A61K31/4025, 31/381, 31/44, 31/352, 31/4709, 31/351, 31/661, 31/4725,  
A61P31/18, C07F9/655

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/06, 409/12, 409/14, 405/12, 407/12, 401/12, 309/14,  
A61K31/4025, 31/381, 31/44, 31/352, 31/4709, 31/351, 31/661, 31/4725,  
A61P31/18, C07F9/655

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EA	WO, 2000/37455, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 June, 2000 (29.06.00), Full text (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.133:73955	1-34, 37
PA	WO, 2000/10965, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 March, 2000 (02.03.00), Full text & JP, 2000-128842, A & US, 6096780, A	1-34, 37
PA	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99), Full text & JP, 11-263764, A & AU, 9916830, A1	1-34, 37
PA	WO, 99/32100, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 01 July, 1999 (01.07.99), Full text & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	1-34, 37

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 August, 2000 (11.08.00)

Date of mailing of the international search report  
22 August, 2000 (22.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

PCT/JP00/02825

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-----------	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02825

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 35,36  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 35 and 36 include methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/02825

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D217/06, 409/12, 409/14, 405/12, 407/12, 401/12, 309/14, A61K31/4025, 31/381, 31/44, 31/352, 31/4709, 31/351, 31/661, 31/4725, A61P31/18, C07F9/655

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D217/06, 409/12, 409/14, 405/12, 407/12, 401/12, 309/14, A61K31/4025, 31/381, 31/44, 31/352, 31/4709, 31/351, 31/661, 31/4725, A61P31/18, C07F9/655

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EA	WO, 2000/37455, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 29. 6月. 2000 (29. 06. 00) 全文 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 133:73955	1-34, 37

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 08. 00

国際調査報告の発送日

22.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 2000/10965, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 2. 3月. 2000 (02. 03. 00) 全文 & JP, 2000-128842, A & US, 6096780, A	1-34, 37
PA	WO, 99/32468, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1. 7月. 1999 (01. 07. 99) 全文 & JP, 11-263764, A & AU, 9916830, A1	1-34, 37
PA	WO, 99/32100, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1. 7月. 1999 (01. 07. 99) 全文 & JP, 2000-128782, A & US, 6096780, A	1-34, 37
A	WO, 97/24325, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 10. 7月. 1997 (10. 07. 97) 全文 & JP, 10-81665, A & AU, 9712083, A1	1-34, 37

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 35, 36 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲35, 36は手術または治療による人体の処置方法を包含するものである。PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。